

dc\_934\_14

MTA doktori értekezés

---

# **SZÍVELEKTROFIZIOLÓGIAI INTERVENCIÓK MAGAS PREVALENCIÁJÚ KARDIÁLIS KÓRKÉPEKBEN**

---

**Dr. Csanádi Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT  
KARDIOLÓGIAI ÉS SZÍVSEBÉSZETI KLINIKA**

**2014.**

## Preambulum

A civilizáció fejlődésével a fertőző betegségek helyét krónikus nem fertőző (degeneratív) betegségek vették át a mortalitási és morbiditási statisztikák élén. Az összhalálozás mintegy harmadáért a kardiovaszkuláris betegségek felelősek, köztük olyan magas előfordulási gyakoriságú kórképek, mint az iszkémiás szívebetegség, a hipertonia, a stroke, a pitvarfibrilláció, a szívelégtelenség és az iparilag fejlett országokban az összhalálozás egy ötödét kitevő hirtelen szívhalál. Kezelésükben a farmakoterápia mellett egyre tágabb teret kapnak a nem gyógyszeres lehetőségek. A transzkatóteres coronaria angioplasztika és a coronaria stentelés mellett az elmúlt 3 évtizedben jelentős eredmények születtek a klinikai szívelektrofiziológia területén. Az aritmia mechanizmusok pontosabb megismerése révén számos palliatív vagy akár gyógyító célzatú szívelektrofiziológiai intervenció került a klinikai gyakorlatba. Az 1980-ban az életveszélyes kamrai aritmiák kezelésére, a hirtelen szívhalál megelőzésére bevezetett implantálható cardioverter defibrillátor terápia jelentőségét a látványos technikai innováció mellett az új eljárással kezelhető betegek óriási száma adta. A 80-as 90-es évek fordulóján még elsősorban néhány ritkábban előforduló szupraventrikuláris ritmuszavar kezelésére alkalmazott katóteres abláció az ezredforduló óta egyre sikeresebb a nagy beteg populációt érintő pitvarfibrilláció kezelésében is, ami pedig sokáig az utolsó nagy és nehezen leküzdhető akadállyal tűnt a transzkatóteres technikák számára. A szívelégtelenség kezelésében a bizonyítékokon alapuló gyógyszeres terápia elvitathatatlan eredményei mellett az elmúlt 15 év talán leglátványosabb előrelépését egy szintén a szívelektrofiziológusok által kifejlesztett módszer, a reszinkronizációs terápia jelentette.

Klinikánkon, 2004 őszén kezdtük el a teljes spektrumú klinikai szívelektrofiziológiai tevékenységet, beleértve a transzkatóteres eljárásokat, a reszinkronizációs és az ICD terápiát. Dolgozatomban az említett magas előfordulási gyakoriságú kórképek, a pitvarfibrilláció, a szívelégtelenség és a hirtelen szívhalál invazív szívelektrofiziológiai kezeléséhez kapcsolódó klinikai kutatásainkat foglalom össze.

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rövidítések jegyzéke .....                                                                                | 6  |
| I. Bevezetés .....                                                                                        | 8  |
| I.1. A katéterabláció lehetőségei pitvarfibrillációban.....                                               | 8  |
| I.1.1 A pitvarfibrilláció jelentősége, kezelési stratégiái .....                                          | 8  |
| I.1.2. A ritmuskontroll transzkatóteres technikái .....                                                   | 9  |
| I.1.3. Manifeszt és klinikailag néma agyi iszkémia pitva-fibrilláció transzkatóteres ablációja után ..... | 14 |
| I.2. Implantálható cardioverter defibrillátor terápia.....                                                | 16 |
| I.2.1. Technikai aspektusok.....                                                                          | 16 |
| I.2.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok ICD implantáció után.....                                      | 19 |
| I.2.3. ICD kezelés tartós monomorf KT után .....                                                          | 20 |
| I.3. Szívelégtelenség és reszinkronizációs terápia .....                                                  | 20 |
| I.3.1. Technikai aspektusok.....                                                                          | 20 |
| I.3.2. CRT hatékonysága a kontrollált randomizált vizsgálatok tükrében.....                               | 23 |
| I.3.3. Az életkilátás felmérése szívelégtelenségben.....                                                  | 25 |
| II. A témaválasztás indoklása, célkitűzések .....                                                         | 26 |
| III. Módszerek.....                                                                                       | 29 |
| III.1 Pitvarfibrilláció katéterablációs kezelésével kapcsolatos vizsgálatok.....                          | 29 |
| III.1.1. Betegek .....                                                                                    | 29 |
| III.1.2. Beteg előkészítés abláció előtt.....                                                             | 30 |
| III.1.3. Szívkatéterezés, transseptális punkció .....                                                     | 31 |
| III.1.4. CB abláció .....                                                                                 | 32 |
| III.1.5. Fázisos RF abláció.....                                                                          | 34 |
| III.1.6. TCD monitorozás .....                                                                            | 40 |
| III.1.7. Intracardiális Echocardiográfia (ICE) .....                                                      | 41 |
| III.1.8. Utánkövetés és aritmia monitorozás PF ablációt követően.....                                     | 42 |
| III.1.9. Statisztikai módszerek.....                                                                      | 42 |
| III.2. Aritmia profil vizsgálata monomorf KT miatt végzett ICD beültetés után.....                        | 45 |
| III.2.1. Betegek .....                                                                                    | 45 |
| III.2.2. ICD implantáció .....                                                                            | 46 |
| III.2.3. Utánkövetés, aritmia elemzés.....                                                                | 46 |
| III.2.4. Statisztika .....                                                                                | 47 |
| III.3. A Seattle Heart Failure Model prediktív értékének vizsgálata CRT után .....                        | 47 |

|                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| III.3.1. Betegek .....                                                                                                                                                                      | 47  |
| III.3.2. Biventriculáris pacemaker/ICD implantáció .....                                                                                                                                    | 48  |
| III.3.3. Adatok elemzése, statisztika .....                                                                                                                                                 | 49  |
| IV. Eredmények.....                                                                                                                                                                         | 50  |
| IV.1. Egyszerűsített PF ablációs technikák beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata .....                                                               | 51  |
| IV.1.1. Kezdeti eredmények CB katéterrel végzett tüdővéna izolálással .....                                                                                                                 | 52  |
| IV.1.2. Kezdeti eredmények multipoláris fázisos RF ablációval .....                                                                                                                         | 55  |
| IV.1.3. A tanulási görbe hatása a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során.....                                                     | 56  |
| IV.1.4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paraméterei, rövid és hosszú távú eredménye .....                                                            | 59  |
| IV.1.5. Hosszú távú hatékonyság CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után .....                                                                                         | 61  |
| IV.2. Cerebrális mikroembolizáció vizsgálata egyszerűsített PF ablációs technikák során ...                                                                                                 | 64  |
| IV.2.1. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata intracardiális echocardiográfiával és transcraniális Dopplerrel .....                            | 64  |
| IV.2.2. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval..... | 69  |
| IV.2.3. Multipoláris, fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval .....                                               | 72  |
| IV.2.4. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt.....                                                    | 76  |
| IV.3. Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után.....                                                                                                                    | 78  |
| IV.4. A Seattle Heart Failure Model prediktív értéke reszinkronizáció után.....                                                                                                             | 82  |
| V. Megbeszélés .....                                                                                                                                                                        | 88  |
| V.1. Egyszerűsített PF abláció beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának értékelése .....                                                                           | 88  |
| V.2. A cerebrális mikroembolizáció vizsgálata PF ablációk alatt .....                                                                                                                       | 97  |
| V.3. Az aritmia profil és az ICD terápia hatékonyságának vizsgálata monomorf KT követően .....                                                                                              | 105 |
| V.4. Az SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után.....                                                                                                                                   | 107 |
| VI. Következtetések (új megállapítások).....                                                                                                                                                | 109 |
| VII. A doktori dolgozat témakörében megjelent „in extenso” saját közlemények .....                                                                                                          | 112 |
| VIII. További, a dolgozat témájához nem kapcsolódó, teljes terjedelmű saját közlemények..                                                                                                   | 116 |
| IX. Scientometria .....                                                                                                                                                                     | 124 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| X. Referenciák.....          | 125 |
| XI. Köszönetnyilvánítás..... | 145 |

**Rövidítések jegyzéke**

|       |   |                                             |
|-------|---|---------------------------------------------|
| AAD   | – | antiaritmiás gyógyszer                      |
| ACT   | – | aktivált alvadási idő                       |
| ATP   | – | antitahikardia pészelés                     |
| AUC   | – | Area Under the Curve (görbe alatti terület) |
| BK    | – | bal kamra                                   |
| BK EF | – | bal kamrai ejekciós frakció                 |
| CB    | – | cryoballon katéter                          |
| CI    | – | confidencia intervallum                     |
| CRT   | – | cardiac resynchronisation therapy           |
| CRT-D | – | CRT ICD                                     |
| CRT-P | – | CRT pacemaker                               |
| CT    | – | computer tomográfia                         |
| DW MR | – | diffúziós mágneses rezonancia vizsgálat     |
| EDD   | – | end diasztolés átmérő                       |
| ESD   | – | end szisztolés átmérő                       |
| GFR   | – | glomeruláris filtrációs ráta                |
| ICE   | – | intracardialis echocardiographia            |
| ICD   | – | implantálható cardioverter defibrillátor    |
| IEGM  | – | intrakardiális elektrogram                  |
| IQR   | – | interquartilis range                        |
| ISZB  | – | iszkémiás szívbetegség                      |
| KF    | – | kamrafibrilláció                            |
| KT    | – | kamrai tahikardia                           |
| KVA   | – | K vitamin antagonist                        |
| MES   | – | mikroembólus szignál                        |
| mKT   | – | monomorf kamrai tahikardia                  |
| msec  | – | millisecundum                               |
| NYHA  | – | New York Heart Association                  |
| PF    | – | pitvarfibrilláció                           |

|      |   |                                         |
|------|---|-----------------------------------------|
| PM   | – | pacemaker                               |
| PV   | – | pulmonális véna                         |
| PVAC | – | Pulmonális Véna Ablációs Katéter        |
| PVI  | – | pulmonális véna izoláció                |
| RF   | – | rádiófrekvenciás                        |
| ROC  | – | Receiver Operating Characteristic Curve |
| SCI  | – | silent cerebrális iszkémia              |
| SCL  | – | silent cerebrális lézió                 |
| SHFM | – | Seattle Heart Failure Model             |
| SR   | – | sinus ritmus                            |
| SzE  | – | szívelégtelenség                        |
| TCD  | – | Transcranialis Doppler                  |
| WHO  | – | World Health Organization               |

## I. Bevezetés

### I.1. A katéterabláció lehetőségei pitvarfibrillációban

#### I.1.1 A pitvarfibrilláció jelentősége, kezelési stratégiái

A pitvarfibrilláció (PF) gyakoriságát a teljes népesség 1-2%-ára becsülik, ami Európában körülbelül 5 millió, hazánkban 100-200 ezer beteget jelent. A betegség prevalenciája életkor függő: míg 40-50 éves korban mindössze <0,5 %, 80 éves korban már az 5-15%-ot is eléri. Részben az elöregedő lakosság, részben a PF incidencia növekedése miatt a jelenlegi prevalencia akár kétszeres, háromszoros növekedését prognosztizálják az elkövetkező évtizedekben. A PF háromszorosára növeli a szívelégtelenség (SzE), ötszörösére az iszkémiás stroke kockázatát, ráadásul a hospitalizációs igény és munkaképesség elvesztése révén egyre nagyobb anyagi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre (1).

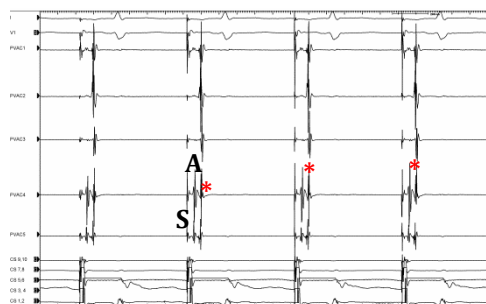
A PF kezelésének három fő szempontja a sinus ritmus (SR) megőrzése, a kamrafrekvencia- kontroll és a tromboembólia megelőzése. Az első két terápiás cél eléréséhez antiaritmiás gyógyszerek (AAD=Antiarrhythmic drug) és transzkatéteres lehetőségek állnak rendelkezésünkre. A tromboembólia profilaxist a hagyományos K vitamin antagonisták (KVA) mellett megjelent új antikoagulánsok (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) tehetik egyre biztonságosabbá, a betegek számára egyre kényelmesebbé. A SR megtartását célzó farmakoterápia azonban nem megfelelő hatékonyságú: a betegek kevesebb, mint 50%-ában sikeres a SR 1 éves megtartása azokban a gyógyszeres vizsgálatokban, amelyekben az utánkövetés tünetvezérelt volt, bármilyen klinikailag „néma” PF detektálására irányuló aritmia monitorozási stratégia alkalmazása nélkül (2). Ráadásul az AAD-k használata sem kockázatmentes: a nem kielégítő hatékonyságon kívül némelyik szernél széles mellékhatás profillal és proaritmiás hatással is számolni kell, ami tovább szűkíti a klinikai alkalmazhatóságot. A ritmuskontroll mai napig leghatékonyabb gyógyszeres lehetősége az amiodaron például mellékhatásai miatt 1-2 évnél hosszabb távú alkalmazást a betegek többségében nem tesz lehetővé. A fentiekben részletezett okok az elmúlt 20 évben arra ösztönözték a szívritmuszavarok intervencionális kezelésével foglalkozó szívelektrofiziológusokat, hogy a PF „gyógyítására” a SR tartós fennmaradását biztosító, non-farmakológiai módszereket dolgozzanak ki.

### I.1.2. A ritmuskontroll transzkatóteres technikái

A PF kezelésére irányuló nem gyógyszeres technikákat a ritmuszavar mechanizmusáról alkotott elképzelésekre alapozva tervezték. A Moe nevéhez fűződő „multiple wavelet theory” (3) a pitvarokban egyidejűleg zajló több reentry forgást tételezett fel a PF fenntartó mechanizmusaként és az ehhez szükséges egybefüggő kritikus pitvari izomtömeg fontosságát hangsúlyozta, amely az egyszerre több ingerületi körforgás tartós fennállását fizikailag lehetővé teszi. Erre az elméletre alapozta James Cox amerikai szívsebész a nevéhez fűződő, több módosításon átesett ún. labirintus (maze)-műtétet, amelynek során mindkét pitvarban végzett hosszanti metszésekkel, a pitvarok „felparcellázásával” próbálták csökkenteni a PF fennállását biztosító elektromosan összefüggő pitvari izomtömeget(4). Ennek a nyitott szívűműtétéhez kapcsolódó eljárásnak a katéteres adaptációjával is próbálkoztak (5,6), de részben technikai nehézségük és a gyakori szövődmények részben a csalódást keltő hosszabb távú eredmények miatt ezek a kezdeményezések nem találtak követőkre.

Az áttörést az 1990-es évek közepén Haissaguerre és munkatársainak felismerése hozta meg, amivel igazolták, hogy a tüdővénákba (pulmonary vein=PV) „bekúszó” pitvari izomcsíkoknak meghatározó szerepük van a PF beindításában, bizonyos esetekben fenntartásában. Ennek a körülírt, anatómiailag jól definiálható területnek a percutan transzkatóteres kezelése már sokkal reálisabban kivitelezhető feladatnak tűnt: a PV-k elektromos izolálásával (pulmonary vein isolation=PVI) a ritmuszavart kiváltó „trigger mechanizmusok” elszigetelhetők a bal pitvar többi részétől, így esély nyílik a SR tartós fenntartására (7,8). A kezdeti biztató eredmények hatására a módszer gyorsan terjedt, napjainkban évente több tízezer katéteres ablációt végeznek évente a Föld több száz centrumában. A különböző intézetekben végzett PF ablációk jelentősen eltérhetnek a beavatkozáshoz használt eszközöket és az alkalmazott stratégiát illetően. Abban azonban széleskörű konszenzus van, hogy valamennyi PV teljes elektromos izolálása a minimálisan elérendő végpont a beavatkozás során, amit az operatórök egy része lineáris (roof line, mitrális isthmus line, jobb pitvari vonalak) vagy bizonyos típusú elektrogramok feltalálási helyén végzett pontszerű léziók kialakításával egészít ki, elsősorban perzisztáló vagy long-standing perzisztáló PF esetén. A PV elektromos izolálását a szájadékban regisztrált PV

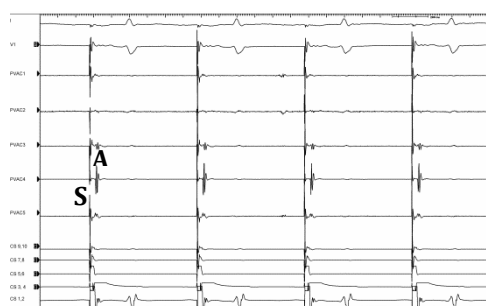
potenciálok teljes eltűnése igazolja a beavatkozás után, ami a belépési (entrance) blokk következménye (a bal pitvar felől az ingerület nem képes bejutni és elektromosan aktiválni a PV-ban lévő miokardiumot). Ezt SR-ban vagy folyamatos sinus coronarius ingerlés mellett lehet egyértelműen megállapítani (1.ábra), zajló PF alatt nem mindig.



1. ábra: A pulmonális véna (PV) elektromos izolálásának igazolása a véna szájadékból korábban regisztrált PV potenciálok teljes eltűnése.

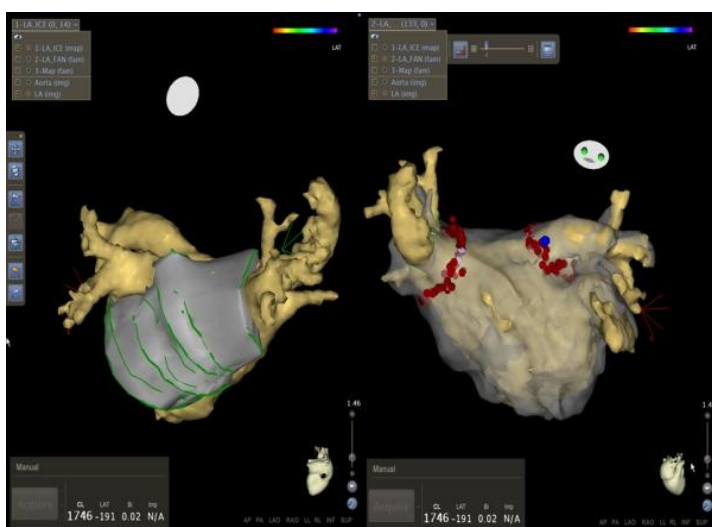
Felső panel: PV potenciálok (csillag) láthatók folyamatos sinus coronarius ingerlés alatt a stimulus artefaktumot (S) és a lokális pitvari elektrogramot (A) követően.

Alsó panel: Abláció után a stimulus artefaktumot és pitvari elektrogramot nem követi PV potenciál.



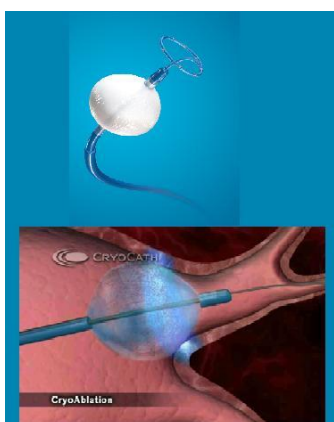
**I, VI:** EKG elvezetések; **PV1-PV5:** Pulmonális véna ablációs katéter 1-5 elektródjain rögzített elektrogramok; **CS1-CS5:** A sinus coronariusba vezetett diagnosztikus katéter elektródjain rögzített elektrogramok.

A PVI-nak kezdetben kizárólagos eszközei a rádiófrekvenciás (RF) energiát használó, fokális ablációs katéterek voltak, melyekkel a tüdővénaakat „pontról pontra” kerítették körbe 3-4 mm átmérőjű ablációs léziókkal. Ennek a körkörös ablációs technikának a könnyítése és pontosabbá tétele céljából vezették be a 3 dimenziós navigációs és térképező rendszereket (2. ábra), amelyek lehetővé teszik a bal pitvar és a beömlő tüdővéna anatómiai rekonstrukcióját, a katéter végelektrodájának valós idejű megjelenítését, és az ablációs pontok megjelölését (9). A pontszerű léziókból összefüggő és a pitvar fal teljes vastagságára kiterjedő transmurális ablációs vonalak kialakítása azonban még a nagy tapasztalattal rendelkező operatórok számára is kihívást jelent. A beavatkozások időigényesek, az eredményesség és a szövődmények előfordulása erősen operátor-függő, jelentős különbségeket mutat a centrumok között (10).



2. ábra: A bal pitvar és a tüdővénák elektoratanatómiai térképező rendszerrel megjelenített 3 dimenziós rekonstrukciója szív CT felvétel alapján (bal oldal), az ablációs pontok megjelölésével (piros pontok, jobb oldal).

Az említett nehézségek kiküszöbölésére a gyorsabban, rövidebb tanulási idővel elsajátítható és széles körben reprodukálható hatékonyságú PVI céljából fejlesztették ki az egyszerűsített, „single-shot” ablációs technikákat (11-14). A koncepció lényege, hogy az ablációs eszköz egyszeri pozícionálásával a véna szájadékban körkörös, a szájadék egészét, de legalább is nagyobb részét érintő szöveti sérülés (lézió) érhető el. Ennek köszönhetően a PV akár egyetlen vagy kisszámú energiaközléssel izolálható. Ezek a módszerek részben ballon-alapúak, és a RF áramtól eltérő energiát használnak. Ilyen a lézer ballon, és a fagyasztáson alapuló cryoballon (CB) katéter (3.ábra), utóbbi a jelenleg legelterjedtebb single-shot ablációs eszköz. A CB nemcsak egyszerűbb, de jelen tudásunk szerint a fagyasztás sokkal inkább „szövetbarát” léziót is eredményez, mint a RF „égetés”: kisebb a trombus képződés, a szöveti ruptura és emiatt a súlyos szövődmények rizikója.



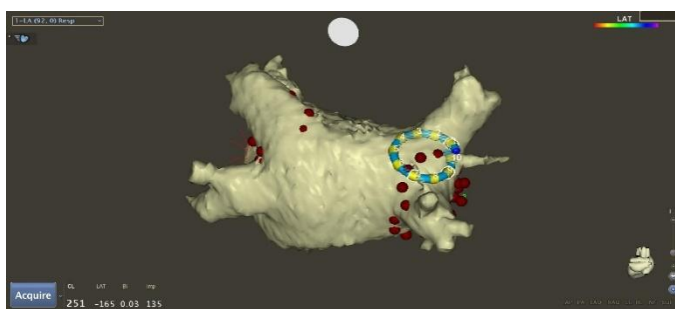
3. ábra: Felfújtt CB a tüdővéna szájadékban.

RF energiát, de annak módosított, „fázisos” (phased-RF) formáját alkalmazzák az ugyancsak single-shot Pulmonális Véna Ablációs Katéter (PVAC: Pulmonary Vein Ablation catheter, 4. ábra) esetében.



4. ábra: Pulmonális Véna Ablációs Katéter (PVAC). A 10 pólusú „over the wire” katéter a jobb oldali képen humán cadaverben készült felvételen a bal felső pulmonális véna szájadékban.

A körkörös elhelyezett elektródákon keresztül akár egyszeri alkalmazás során teljes, vagy közel teljes izoláció érhető el. A RF energia leadása ebben az esetben nem folyamatos, az energiaközlést szünet fázisok szakítják meg, ami alatt az elektródákat a vér lehűti, így azok nem melegednek túl. A közelmúltban került klinikai használatba egy szintén körkörös, RF áramot használó, de irrigált, azaz hűtött fejű ablációs katéter, az nMARQ (5.ábra). Ennél a rendszerrel az RF leadás folyamatos, ezért a túlmelegedés elkerülésére az elektródákat az ablációk alatt infúziós oldat keringetésével hűtik. A rendszer már említett előnye, hogy a katéter pozíciója valós időben (real-time) megjeleníthető a 3D elektroanatómiai térképező rendszer képernyőjén a bal pitvari anatómiával együtt, a RF alkalmazások helyeit a rendszer piros pontokkal megjelöli.



5. ábra: Multipoláris, irrigált RF ablációs katéter (nMARQ) a CARTO 3 dimenziós térképező rendszer képernyőjén.

Összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint az említett single-shot ablációs módszerek a konvencionális, fokális RF ablációhoz hasonló hatékonyságúak, de a műtét rövidebb idő alatt és rövidebb röntgen sugáridővel végezhető el. Hosszú távú eredményességükről viszonylag kevés adat jelent meg. A fázisos RF technikával egy német munkacsoport a betegek 68%-ában ért el 12 hónapos aritmiamentességet (15). Nardi és

munkatársai  $22 \pm 5$  hónapos utánkövetés során 68.5%-os PF-mentességről számoltak be (16), míg Wieczorek és munkatársai 12 hónap után betegek 79%-ában találtak tartósan SR-t (17). Ennél szerényebb hatékonyságról, egy éves utánkövetéssel 55% -os, míg két év után 49%-os eredményről számolt be Boersma és Mulder (18). Scharf 20 európai centrum tapasztalatait magába foglaló regisztere alapján átlagosan  $2,3 \pm 1$  évet követően a paroxysmalisan pitvarfibrilláló betegekben 82%, a perzisztens PF-ban pedig 70% volt a sikerarány (19). Hasonlóak az eredmények Andrade metaanalízisében is (20). Az említettekhez hasonló hatékonyságról számoltak be a CB-nal végzett ablációk esetében is. Van Belle és munkatársai 1 beavatkozás és  $225 \pm 137$  nap után, AAD szedése nélkül a betegek 49%-ában értek el PF-mentességet, ismételt beavatkozással ezt az arányt 59%-ra sikerült növelni (21). Neumann és társai 5 éves utánkövetéssel a betegek 53%-ában értek el aritmiamentességet (22), míg szintén 60 hónap után, egy lengyel munkacsoport 77%-os sikerarányról számolt be (23). Brugada és mtsai (24) AAD nélküli, egyszeri beavatkozás után átlagosan  $36,6 \pm 4$  hónappal 57,5%, Chun munkacsoportja 384 ( $213 \pm 638$ ) nap után 48% sikerarányt közölt (25). Egy 605 beteget magában foglaló, közel 3 éves retrospektív analízis tanulságai alapján 1 beavatkozás után a betegek 61,6%-a maradt PF-mentes ismételt beavatkozás nélkül. A sikerarány 1, 2, vagy akár 3 beavatkozással (CB-nal vagy RF katéterrel) már 74,9%, 76,2%, illetve 76,9% volt (26). Összehasonlító vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a single-shot ablációs módszerek a konvencionális, fokális RF ablációhoz hasonló hatékonyságúak, de a műtét rövidebb idő alatt és rövidebb röntgen sugáridővel végezhető el (26-32)

Bár a PVI lassan 15 éves múlta tekint vissza, továbbra is a legnagyobb probléma, hogy az elektromos izolálás a jelenleg ismert bármely technika használatával is sokszor időleges, a vezetés a betegek nem kis hányadában visszatér. A tartós aritmiamentesség eléréséhez ismételt beavatkozásra van szükség a betegek 15-65%-ában (33-39), melynek során a korábban izolált vénák valamelyikében az elektromos vezetés visszatérése, rekonnekció igazolható (40-42). A megismételt beavatkozás során ezeknek a területeknek a transzkatódéteres reizolálása biztosíthatja a tartós aritmia kontrollt. Fokális ablációk után a visszatért elektromos vezetés megszüntetésére általános gyakorlat a megismételt fokális abláció. Egyszerűsített ablációs technikával végzett PVI-t követő aritmia rekurrancia esetén is sok helyen a fokális „redo” abláció a gyakorlat, azonban az ebben helyzetben választandó optimális katétertechnikáról kevés adat áll rendelkezésre.

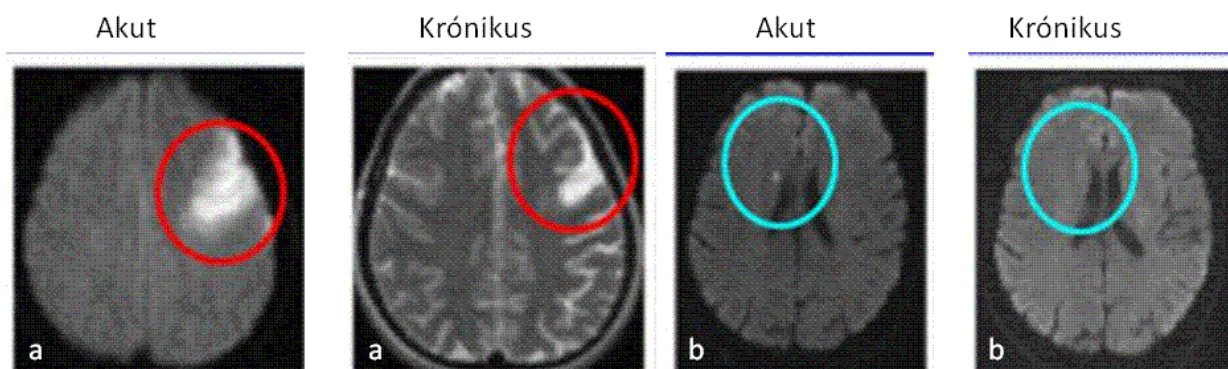
### **I.1.3. Manifeszt és klinikailag néma agyi iszkémia pitvafibrilláció transzkatóéteres ablációja után**

A PF transzkatóéteres kezelésének egyik legrettegettebb szövődménye a klinikailag manifeszt stroke/TIA. Az ablációs eljárás során a bal pitvari endothelium a PV szájadékok körül nagy területen sérül az energia-leadás következményeként olyan betegeken, akiknél a tromboembóliás kockázat szívritmuszavarukból eredően egyébként is magasabb az egészségesekhez képest. A transzszeptális katóéterezés, a bal pitvarba vezetett eszközök révén coagulum, szövettérmelék, levegő kerülhet a szisztémás keringésbe, ami szintén a cerebrális embolizáció forrása lehet.

Egy 6936 betegen alapuló metaanalízis 2009-ban a stroke illetve TIA incidenciáját 0,3 illetve 0,2%-nak írta le (43). Egy másik, 2010-ben megjelent átfogó felmérés szerint, a PF transzkatóéteres kezelése során kialakuló szövődmények között a stroke incidenciája 0,28%, a TIA-é pedig 0,66% (34). Különböző centrumok közlése alapján a manifeszt, klinikai cerebrális esemény előfordulása az 5% (44) és a 0% között szór (45). Bár a tanulási görbével párhuzamosan a PF globális szövődményaránya is csökken, a stroke illetve TIA incidenciára nem feltétlenül érvényes ez az összefüggés: egy nagy észak-amerikai centrumban 10 éves periódus alatt az összes szövődmény 11,1%-ról 1,6%-ra csökkent, ám eközben a stroke és TIA incidenciája változatlan maradt (46). Általánosságban azonban elmondható, hogy a PF abláció bevezetése óta eltelt másfél évtizedben a beavatkozások cerebrovasculáris kockázata elsősorban a periprocedurális antikoagulálási protocol változásának köszönhetően folyamatosan csökken (47). Egyre több centrumban végzik a beavatkozást megszakítás nélküli KVA terápia mellett, a beavatkozás során erőteljes iv heparinizálással (legalább 300 sec feletti ACT célérték), ami a legutóbbi ajánlásokban is megfogalmazódott (33).

A manifeszt cerebrális embolizáció előfordulásának említett csökkenése mellett aggasztó jelenség a közelmúltban felismert klinikailag néma cerebrális iszkémia (Silent Cerebral Ischemia=SCI) gyakori előfordulása. Elsőként Schwartz (48) számolt be arról, hogy PF ablációt követő 48 órán belül elvégzett diffúziós MR (DW-MR: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance) vizsgálattal a betegek egy részében új, az abláció előtt végzett vizsgálattal még nem látható, általában 10 mm-nél kisebb, többnyire a fehér állományra

lokalizálódó iszkémiás léziók mutathatók ki, amelyek semmilyen tünetet vagy neurológiai vizsgálattal kimutatható eltérést nem okoznak (6. ábra). Későbbi vizsgálatok ezt a jelenséget a betegek 5-40%-ában írták le, (49-54) és az is egyértelművé vált, hogy a gyakoriság összefügg az alkalmazott ablációs technikával. Bár a SCI jelentősége egyértelműen továbbra sem tisztázott, nem zárható ki, hogy a néma agyi infarktusok a posztoperatív kognitív funkció romlásához is vezethetnek.



6. ábra: Klinikailag manifest stroke (a) és néma agyi iszkémia (b) diffúzió súlyozott MR felvételen akut és krónikus fázisban. A néma agyi léziók a stroke okozta károsodáshoz viszonyítva kisebbek (<10mm), többnyire a fehér állományra lokalizálódó elváltozások, melyek néhány hét után méretükben csökkennek vagy eltűnnek.

A korábban közölt vizsgálatok alapján a fázisos RF beavatkozásokat követően lényegesen nagyobb számban alakult DW-MR eltérés, mint a CB vagy irrigált RF ablációk után (49,50). Újabb eredmények azonban jelentős csökkenést mutatnak a néma agyi léziók (SCL: Silent Cerebral Lesion) incidenciájában a PVAC technika mellett elsősorban a még erőteljesebb antikoagulációnak és néhány procedúrális módosításnak köszönhetően. (55-57). Utóbbiakat preklinikai vizsgálatokra alapozták (58,59), amelyek kimutatták, hogy RF energiaközlés alatt a PVAC legdistalisabb (1-es) és legproximálisabb (10-es) elektródája közötti átfedés és az ebből adódó magas energiasűrűség lehet a legfontosabb mechanizmus az agyi mikroembolizáció hátterében. Szintén kimutatták, hogy ha a katétert fiziológiás sóoldatban készítik elő a bal pitvarban elhelyezett (transseptális sheath) hüvelybe történő bevezetéshez, akkor elkerülhető, hogy apró légbuborékok jussanak a keringésbe. Az említetteken kívül fontos módosításokat hajtottak végre az energiaközlést biztosító GENius RF generátor (Medtronic, Carlsbad, Ca, USA) szoftveres vezérlésében is az energialeadás és hőmérséklet optimális szabályozása érdekében.

A közelmúlt közleményei alapján ugyan a DW-MR-t a néma agyi léziók kimutatásának „gold-standard” vizsgálataként tartják számon, a módszer nem szolgáltat adatot az

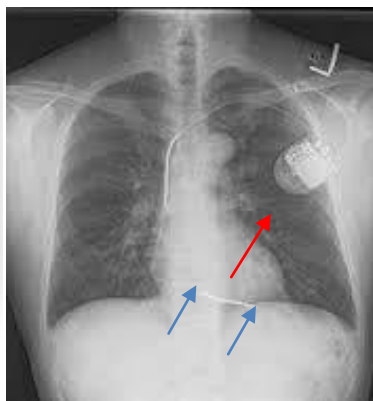
embolizáció keletkezési mechanizmusáról: milyen természetű embólusok, a beavatkozás melyik szakaszában keletkeznek, kialakulásuk az abláció alatti energiaközlés milyen biofizikai paramétereivel hozható összefüggésbe. Ezzel szemben az a. cerebri mediában megjelenő mikroembólus szignálok (MES: microembolic Signal) Transcraniális Dopplerrel (TCD) történő detektálása alkalmas a cerebrális mikroembolizáció valós idejű („real-time”) megítélésére a PF transzkatóéteres kezelése során (60, 61). Kilicaslan és munkatársai voltak az elsők, akik TCD monitorozást használtak PF ablációk alatt, és ők mutatták ki, hogy irrigált RF használata során mindig keletkeznek mikroembólusok, ráadásul sokkal nagyobb számban, mint amit általában egy szív műtét kapcsán detektálnak (62). Azt is igazolták, hogy a MES- szám összefügg a beavatkozáshoz köthető stroke eseményekkel. Az említett munkacsoport a TCD mellett intracardiális ultrahang (ICE=intracardiac echocardiography) segítségével szemikvantitatív skála alapján értékelte a bal pitvarban keletkező buborékok mennyiségét, amely korrelált a TCD-vel regisztrált MES-számmal. Egy másik vizsgálatban a holland Sauren és munkacsoportja három ablációs eszközt hasonlított össze a TCD-rel intraprocedúrálisan keletkező MES-számok alapján: a fokális RF, az irrigált RF, illetve a CB katóétert. Eredményeik alapján a mikroembólus képződés mértéke függ az alkalmazott katóéteres technikától; a három közül a CB bizonyult a legbiztonságosabbnak (63).

## **I.2. Implantálható cardioverter defibrillátor terápia**

### **I.2.1. Technikai aspektusok**

Az Implantálható Cardioverter Defibrillátor (ICD) terápia ötlete a 60-es évek végén fogalmazódott meg Michael Mirowski izraeli kardiológusban. Az elgondolás és a későbbi sikeres fejlesztés alapját a bradiaritmiák pacemaker kezelésének ekkor már évtizedes gyakorlata, továbbá a klinikumban szintén rendszeresen alkalmazott defibrilláció és kardioverzió teremtték meg. Az életet veszélyeztető kamrai tahikardiák (KTK) és a hirtelen szívhalál (HSZH) gyakori előfordulásának köszönhetően a szakma szkepticizmusa és a kezdeti kudarcok ellenére sikerült az ipar érdeklődését és támogatását fenntartani a fejlesztés több mint egy évtizede alatt, amíg az első humán alkalmazásra sor került (1980. Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA). A technikai fejlesztések ezt követően is folytatódtak, aminek köszönhetően a mai eszközök mérete, a beépített diagnosztikus és terápiás funkciók alig

emlékeztetnek az első prototípusra. Eközben átalakult az implantációs technika: az eredetileg thoracotomia útján az epicardiumra varrt foltelektrodák helyét átvették a transzvenózan bevezethető defibrilláló elektródák, a lényegesen kisebb generátor már nem a hasfalba, hanem a clavicula alatt kialakított subcután zsebbe helyezhető (7. ábra), az altatásban végzett sebészi beavatkozásból a pacemaker implantációhoz hasonlóan helyi érzéstelenítésben, elektrofiziológus-kardiológusok által végzett kis műtét lett (64, 65).



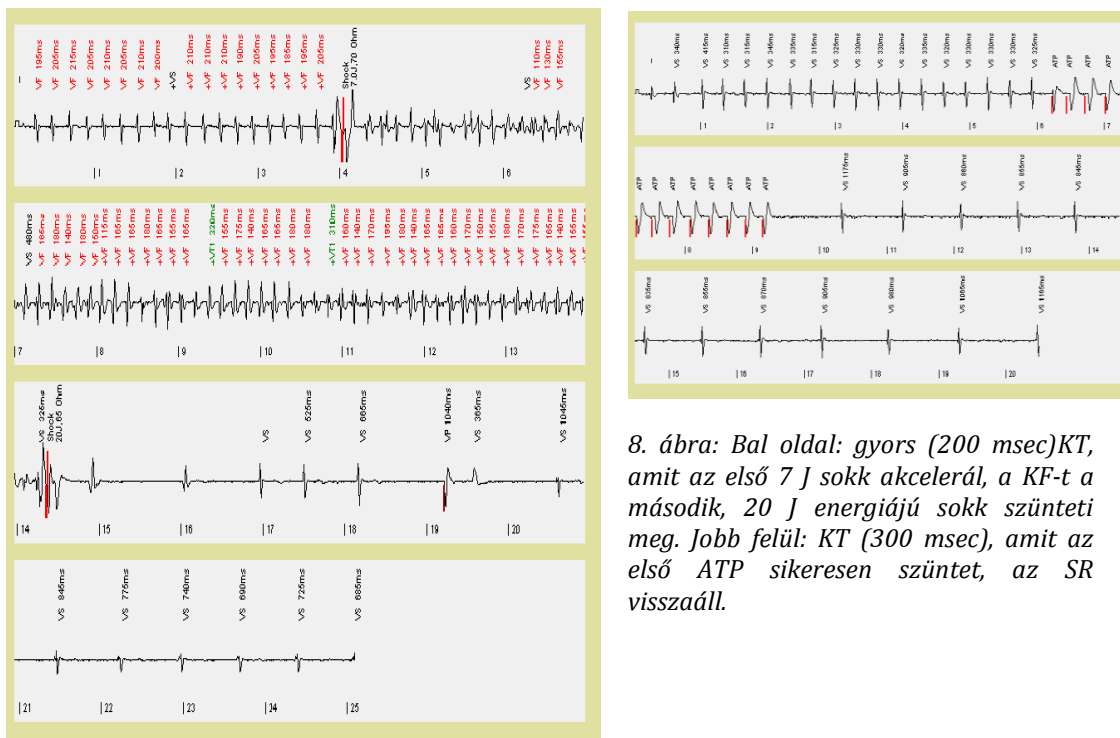
7. ábra: Kétüregű ICD generátor (bal oldal) és együregű ICD rendszer (jobb oldal) röntgenképe. A kék nyilak között a jobb kamracsúcsban elhelyezett defibrillációs elektróda sokk tekercse látható. A defibrillációs sokk hullám a tekercstől a generátorház felé halad (piros nyíl).

Az ICD-k felépítésüket tekintve hat fő részből állnak: akkumulátor (lítium-ezüst-vanádium), az erősítő, elektronika, egyen-áramú transzformátor, két kondenzátor és telemetria tekercs. Az ICD-k méretét elsősorban a telep és a kondenzátorok nagysága határozza meg. A kamrák intrinsic aktivitását bipoláris elektródákon keresztül érzékeli, a beérkező jelek először az erősítőbe futnak be, majd a logikai egységbe kerülnek, itt történik a feldolgozás, ami alapján az ICD „eldönti”, hogy normál szívritmus vagy ritmuszavar áll fenn, szükség van-e valamilyen beavatkozásra. Az aritmia detekció a ciklushossz alapján történik, eszerint a jelenlegi készülékekben normális, KT, gyors KT (fast VT) és kamrafibrilláció (KF) tartományok programozhatók. Az egyes tartományokhoz külön-külön terápiák rendelhetők. Az aritmia analízis során a ciklushossz mellett az újabb készülékek ugyancsak figyelembe veszik, hogy mennyire változó vagy stabil a ciklushossz, a frekvencia-emelkedés hirtelen, vagy fokozatosan következett be, kétüregű eszközök a pitvari elektródáról érkező jeleket is értékelik. Ezek a szempontok növelik az aritmia detekció specifitását és biztosabbá teszik az elkülönítést a szupraventrikuláris aritmiáktól, amelyek leggyakrabban PF vagy akár sinus tachikardia lehetnek különösen fiatal, fizikailag aktív betegeken. A téves diagnózison alapuló,

indokolatlan „fals” ICD terápia rontja a betegek életminőségét, csökkenti az implantált eszköz élettartamát.

Az ICD-k a kamrai ritmuszavarok megszüntetésére alapvetően kétféleképpen képesek: antitahikardia ingerlés (ATP) vagy elektromos sokk leadásával. Az ATP általában 6-10 ütésből álló kamrai ingerlési szekvenciát jelent, melynek ciklushosszát a defibrillátor automatikusan határozza meg a detektált KT ciklushosszának függvényében, annál mindig valamivel rövidebb ciklushosszat (magasabb ingerlési frekvenciát) alkalmaz. Ez az overdrive ingerlés a KT reentry körét szakítja meg, az ATP-t követően a ritmuszavar megszűnik, lehetőséget adva a normál szívütem feléledésére. Az ATP számos paramétere programozható, továbbá az is, hogy egy adott ciklushossz tartomány esetén hány ATP próbálkozás történjen, illetve azt sikertelenség esetén kövesse-e sokkterápia (egymásra épülő, tiered therapy, 8. ábra). A defibrillációs sokk leadásakor a bifázisos egyenáram a jobb kamrában elhelyezett defibrillációs elektróda végén található 6-8 cm-es sokk tekercs (aktív polus) és a generátor (indifferens) között áramlik (7.ábra), a hatékony defibrilláláshoz fontos, hogy a sokk hullám a kamrai septum minél nagyobb részét érje. A leadott energia állítható, általában KT tartományban kisebb 3-4 J, KF esetén nagyobb (20-34 J) érték preferált.

A terápia programozása során fontos szempont, hogy az ATP fájdalomtalan, sokszor a beteg észresem veszi, vagy csak rövid palpitációt érez, ezzel szemben a sokk leadás mindig fájdalmas. A KF-t kizárólag a sokk képes megszüntetni, azonban a KT tartományokban elsőként mindig ATP-t célszerű beállítani. Általában a KT-k 80-90 %-át képes az ATP szüntetni. Előfordul, hogy az overdrive ingerlés nem szünteti meg a KT-t, hanem ellenkezőleg, felgyorsítja, akár kamra-fibrillációba degenerálja, ezekben az esetekben a sokk leadása elkerülhetetlen (8. ábra).



8. ábra: Bal oldal: gyors (200 msec)KT, amit az első 7 J sokk akcelerál, a KF-t a második, 20 J energiájú sokk szünteti meg. Jobb felül: KT (300 msec), amit az első ATP sikeresen szüntet, az SR visszaáll.

Az ICD-k működésük és a detektált ritmuszavarok számos adatát képesek a memóriájukban rögzíteni, így azok később telemetriásan lekérdezhetők. Az egyes epizódok kapcsán rögzítik a ritmuszavarok legfontosabb paramétereit, beleértve az intracardiális (bipoláris és/vagy unipoláris) elektrogramokat, az alkalmazott terápiák típusát, számát és azok eredményességét. Ezek az adatok fontosak a terápiás beállítások hatékonyságának értékeléséhez, a programozási beállítások szükség esetén ezek figyelembe vételével módosíthatók.

### 1.2.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok ICD implantáció után

Az első humán ICD implantációt követően évekig csak a hirtelen szívhalált (akár többszörösen is) túlélő betegek részesülhettek a terápiában. Az 1990-es évek nagy randomizált vizsgálatait (AVID, CIDS, CASH) is szekunder prevenció indikációban hasonlították össze az ICD versus a gyógyszeres terápia (többnyire amiodaron) hatását a túlélésre (66-68). Az eredmények bizonyították, hogy az ICD szekunder prevenció indikációban képes az összhalálozás csökkentésére a hagyományos gyógyszeres kezeléssel, bár az AVID vizsgálat utólagos elemzése során az implantálható defibrillátorok mortalitás csökkentő hatását csak a csökkent (<35%) bal kamrai ejekciós frakciójú betegek körében

tudták kimutatni (69). Az ezt követő, primer prevenciós indikációs vizsgálatok, a MADIT, MADIT-II, MUST, SCD-HeFT a csökkent bal kamra funkciójú betegek esetében mind ischaemiás, mind nem ischaemiás etiológia esetén igazolták az implantálható defibrillátorok mortalitást csökkentő hatását az optimális gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva (70-74).

### **I.2.3. ICD kezelés tartós monomorf KT után**

Korábbi kutatásokból ismert, hogy amennyiben az ICD tartós, monomorf KT-t követően kerül beültetésre, az utánkövetés során gyakrabban jelentkeznek ICD terápiát igénylő malignus kamrai ritmuszavarok, mint primer prevenciós indikáció, illetve mint KF-t vagy polimorf KT-t követő implantáció esetén (75). Az ICD-k jelenlegi programozási gyakorlatát meghatározó klinikai vizsgálatokba (76-82) beválogatásra került betegek csak kisebb hányadában volt monomorf KT az index aritmia (az ICD implantációját indokló tartós kamrai ritmuszavar). Ennek megfelelően kevés evidencia áll rendelkezésünkre az ICD-k antitahikardia paramétereinek programozását illetően ebben a betegcsoportban, és a jelenleg érvényes szakmai irányelvek sem adnak útmutatást (83). Evidenciákat nélkülöző, de általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a spontán jelentkező legalacsonyabb frekvenciájú KT ciklushosszát alapul véve, egy 30-60 msec-os biztonsági zóna beállításával történik a detekciós küszöb meghatározása. Azonban ennek a gyakorlatnak a létjogosultságát eddig nem vizsgálták, sőt arra sincs adat, hogy a spontán jelentkező KT ciklushossza hogyan viszonyul az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódokéhoz, illetve a betegek monomorf KT epizódjai milyen fokú változékonyságot mutatnak hosszú távú utánkövetés során.

## **I.3. Szívelégtelenség és reszinkronizációs terápia**

### **I.3.1. Technikai aspektusok**

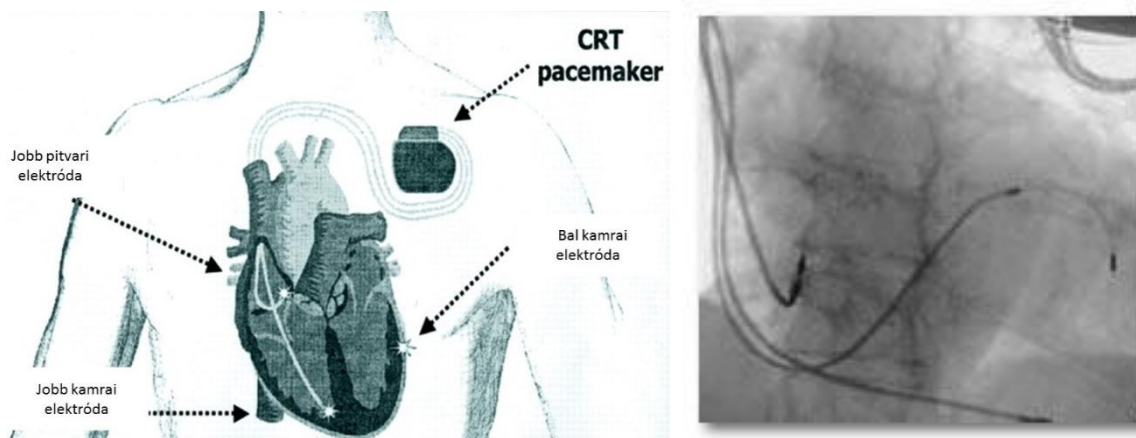
A SzE incidenciája és prevalenciája is folyamatosan növekszik, a gazdaságilag fejlett országokban a lakosság 1-2 %-a szenved ebben a betegségben, de 70 éves kor fölött a gyakoriság meghaladja a 10 %-ot. Az etiológia változatos, a csökkent balkamra ejekciós frakcióval (LV EF= Left Ventricular Ejection Fraction) járó esetek 2/3-ának hátterében

iszkémiás szívbetegség áll. A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres és eszközös terápia ellenére a prognózis továbbra is kedvezőtlen, (84) az 5 éves túlélés átlagosan 50% körüli. A régóta ismert, csökkent B EF-val járó forma mellett egyre többet tudunk meg a szívelégtelenség másik, BK EF csökkenéssel nem járó formájáról, a diasztolés szívelégtelenségről.

A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés mellett a 90-es évek második felétől kezdődően a szívelégtelenség kezelési lehetőségei új, hatékony eszközzel, a CRT-val bővültek. Ez a szívelektrofiziológusok által kifejlesztett és végzett módszer a kamrai elektromos aktiváció befolyásolása révén igyekszik javítani, összehangoltabbá tenni a kontraktilitási zavarral küzdő szív mechanikai működését. Alkalmazása olyan SZE betegen jön szóba, akiknél a csökkent (35 % alatti) BK EF mellett a 12 elvezetési ekg-n bal Tawara szárblokk látható (85-90). Az implantáció kritériuma kezdetben a 120 msec-ot meghaladó QRS időtartam volt, újabb adatok szerint 150 msec-ot meghaladó QRS esetén nagyobb klinikai javulás várható. A kezdetben New York Heart Association (NYHA) III-IV funkcionális osztály mellett újabban II-es stádiumú betegek is bekerültek az indikációs körbe (91). A CRT speciális indikációját jelentheti a konvencionális, bradikardia miatti pacemaker terápia is, amennyiben a jobb kamrai ingerlés mellett balkamra diszfunkció alakul ki. Fontos tehát törekedni a jobb kamrai ingerlés minimalizálására (92).

Bár napjainkra a CRT kifejezés használata terjedt el, az elsőként javasolt biventrikuláris pacemaker elnevezés írja le pontosan a terápia lényegét, a két helyen végzett kamrai stimulálást: a standard, jobb kamracsúcsi pozíció mellett a bal kamra laterális, poszterolaterális felszínére kerül a második kamrai elektróda, ezáltal lehetővé válik a kamra szimultán, vagy közel egyidejű ingerlése (9. ábra). A széles bal szárblokkos betegek többségében ugyanis a bal kamra (BK) kontrakció aszinkron, amit a laterális, poszterolaterális régióknak a septumhoz képest késleltetett aktivációja okoz. A mesterséges ingerléssel korrigált, „reszinkronizált” kamraműködés javítja az ejekció hatékonyságát azáltal, hogy a vér nem az egymást követően kontrahálódó BK részek között áramlik, hanem az összehangoltabb kontrakciónak köszönhetően a kifolyó traktus és az aorta felé. Az elektróda rendszernek ugyancsak része a jobb pitvari érzékelő-ingerlő elektróda, ami SR esetén biztosítja a pitvar-kamrai működés szinkronitását. A generátor lehet biventrikuláris pacemaker, vagy biventrikuláris ICD, utóbbi a hemodinamika javítása mellett az ebben a beteg populációban mindig emelkedett kamrai aritmia rizikó szempontjából kínál többlet védelmet. A 3

elektródás rendszer beültetése és programozása, a programozási problémák elhárítása nagyobb gyakorlatot igényel (93).

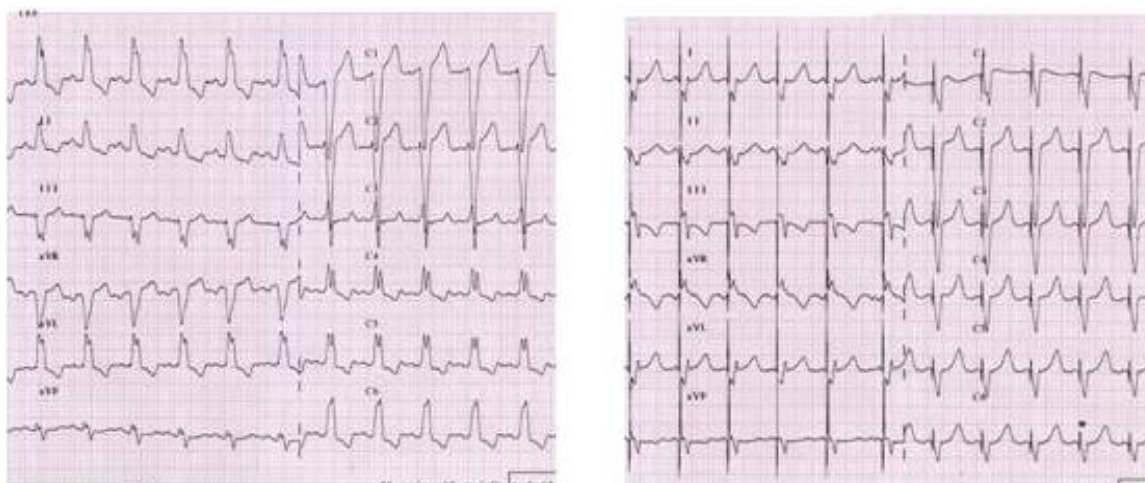


9. ábra: Biventricularis ingerlés sémája (bal) és a 3 elektródás rendszer röntgen képe (jobb oldal).

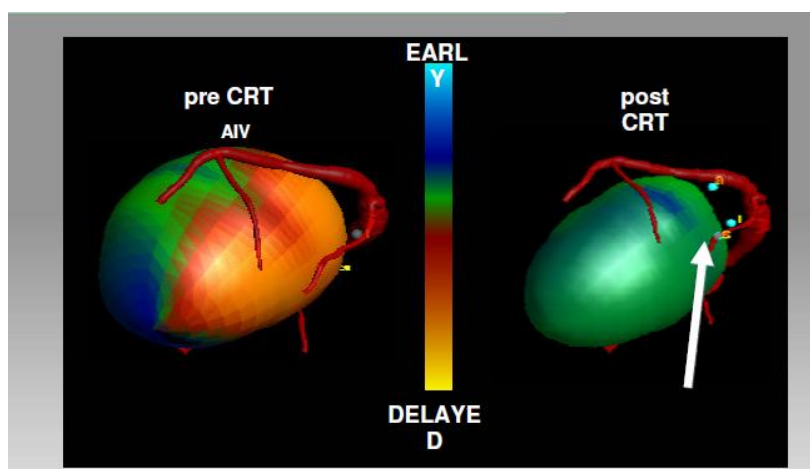
A BiV eszközök implantációját a hagyományos pacemakerekhez hasonlóan végezzük. A generátort általában a bal kulcscsont alatt képzett bőr alatti tasakban (pacemaker zseb) helyezzük el, az elektródákat a v. cephalica sebészi preparálása vagy a v. subclavia punkciója útján juttatjuk a szívbe. A bal kamrai ingerlő elektródát a jobb pitvarba ömlő sinus coronariusban, annak lehetőleg a laterális vagy posterolaterális bal kamrai területre vezető ágában helyezzük el. Előfordul, hogy a sinus coronarius ágrendszer anatómiája nem teszi lehetővé a bal kamrai elektróda elhelyezését, ilyen esetekben az elektróda sebészi thoracotomia útján epicardiálisan rögzíthető. A rendszer implantációja után programozható a pitvar-kamrai és a kamrai elektródák közötti késleltetés, amivel az optimális pitvar-kamrai, a kamrák közötti és a bal kamrán belüli aktiváció időzítése optimalizálható. A biventriculáris ingerlés hatására csökken a szisztolé ideje, ezáltal megnyúlik a diasztolé, ami a diasztolés funkció javulását eredményezi. Már a kezelés megkezdését követően akutan javul a kontraktilitás, hosszú távon pedig a végdiasztolés, végszisztolés térfogatok csökkenése, az ejekciós frakció javulása és a funkcionális mitrális regurgitáció csökkenése figyelhető meg az esetek többségében. A terápia sajátossága, hogy a fokozódó kontraktilitás nem jár együtt a myocardium oxigénigényének növekedésével.

A CRT hatásának azonnali le mérésére megbízható eszköz nem áll rendelkezésünkre. Az elektromos reszinkronizációt jelzi a QRS komplexusok időtartamának rövidülése (keskenyebb QRS komplexusok) a 12 elveztéses EKG felvételen (10. ábra). Az elektromos reszinkronizáció azonban nem jelzi elég megbízhatóan a mechanikus reszinkronizációt és különösen a hosszú

távú terápiás választ. A mechanikus reszinkronizáció megítélésére többféle echocardiográfiás módszert használnak (94), újabban a 3 dimenziós echocardiográfiától várnak prognosztikailag is releváns információt (11. ábra).



10. ábra: A 12 elvezetéses ekg képen (bal oldal) széles bal Tawara szárblock, széles QRS komplexusok (időtartam: 200 msec) láthatók. Biv ingerlés mellett (jobb oldal) a QRS morfológia markánsan változott, a QRS szélesség jelentősen csökkent (140 msec).



11. ábra: 3D echocardiographiával készült felvételek mutatják a kiindulási (bal) aszinkroniát (narancssárgával a későn aktiválódott terület), amely a CRT után megszűnik.

### I.3.2. CRT hatékonysága a kontrollált randomizált vizsgálatok tükrében

A reszinkronizációs kezelés hosszú távú klinikai hatékonyságát számos nagy klinikai vizsgálat igazolta. Ezekbe a vizsgálatokba a beválogatási kritériumok döntően a csökkent (35% alatti) bal kamrai ejekciós frakció, a NYHA III-IV-es klinikai stádium és a 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség voltak. A kezdeti vizsgálatok (MIRACLE, MIRACLE-ICD, MUSTIC) a kezelés életminőségre, funkcionális végpontokra gyakorolt hatását vizsgálták, később a CARE-HF és a COMPANION a hospitalizáció és a mortalitás kombinált végpontjának javulását is

igazolták (85-90). A COMPANION vizsgálatban a betegeket három csoportba randomizálták: optimális gyógyszeres kezelés, optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris pacemaker és optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris ICD terápia. Az elsődleges végpont (hospitalizáció és mortalitás) alapján mind a CRT-P mind a CRT-D hatékonyabb volt az optimális gyógyszeres kezeléshez képest, emiatt a vizsgálatot idő előtt megszakították. Az összmortalitást önmagában vizsgálva csak a CRT-D bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak a gyógyszeres kezeléshez képest (88). A CARE-HF vizsgálatban a betegeket optimális gyógyszeres kezelés + CRT-P és optimális gyógyszeres kezelés ágakba randomizálták, és az elsődleges végpontban (összmortalitás és major cardiovasculáris esemény miatti hospitalizáció kombinált végpontja) statisztikai javulást mértek a CRT-P ágba (89). A vizsgálat folytatásában a CRT-P kedvező hatása hosszú távon is megfigyelhető volt, illetve igazolódott, hogy a reszinkronizációs kezelés önmagában, ICD nélkül is képes mind a hirtelen szívhalál, mind az összmortalitás csökkentésére (90).

Bizonyított hatékonysága ellenére a CRT mind a mai napig megoldatlan problémája, hogy a terápiás válasz betegre szabottan nem prognosztizálható: hozzávetőleg 30%-uk nem mutat tüneti javulást és mintegy 40%-uk esetében nem figyelhető meg strukturális reverz remodeláció (95). A nem megfelelő hatékonyság ismert prediktora a PF, az ischaemiás cardiomyopathiás etiológia (elsősorban azok, akiknél egy korábbi infarktus kapcsán a bal kamra jelentékeny része elhalt), az előrehaladott szívelégtelenség jelentősen tágult szívüregekkel, amennyiben előrehaladott jobb szívfél elégtelenség is fennáll (96-99). Több vizsgálat utólagos alcsoport analízise arra utal, hogy terápiás válasz elsősorban típusos bal Tawara szárblokk esetén várható, míg jobb Tawara szárblokk esetén ennek a valószínűsége minimális (99-100). Fontos, implantációs technikai szempont az optimális bal kamrai elektróda lokalizáció: a bazális ingerlés egyértelműbben hatékonyabb, mint a bal kamracsúcs közelében elhelyezett elektróda (101-104). A terápiás válasz elmaradásának hátterében az is állhat, hogy a valamilyen ritmuszavar miatt a kamrai ingerlés nem képes érvényesülni, a ténylegesen stimulált ütések aránya (Vpace arány) alacsony. Ennek leggyakoribb oka az irreguláris és magas kamrafrekvenciával járó PF. Hasonló helyzetet eredményezhetnek a gyakori kamrai extraszisztolék, erre a lehetőségre elsőként munkacsoportunk hívta fel a figyelmet (105).

### I.3.3. Az életkilátás felmérése szívelégtelenségben

A szívelégtelenség továbbra is magas mortalitású krónikus betegség. A kórlefolyás esetenként jelentősen különbözik, az éves mortalitás 5-75% között váltakozik (106-107). Ezek az eltérések jelentősen megnehezítik a különböző gyógyszeres vagy eszközös terápiák vagy például a szívtranszplantációs programba vétel optimális, egyénre szabott időzítését. Az elmúlt években számos kockázatbecslő skálát fejlesztettek ki a szívelégtelen betegek várható élettartamának előrejelzésére, melyek azonban nem terjedtek el széles körben vagy azért, mert invazív vizsgálatokat igényeltek, vagy az egyes alcsoportokban tapasztalt pontatlanság miatt (106-109). A fenti vizsgálatok hátrányait sikerült kiküszöbölnie a Seattle Heart Failure Modellnek (SHFM), amelyet a szívelégtelen betegek várható túlélésének becslésére fejlesztettek ki (110-112). A modellt a PRAISE 1 szívelégtelen betegeket beválogató prospektív vizsgálat betegeinek adataiból és mortalitási mutatóiból származtatták, majd 3 szintén prospektív klinikai vizsgálat (ELITE2, VaL-HeFT, RENAISSANCE) és 2 szívelégtelenség regiszter (UW, IN-CHF) adatai alapján elsődlegesen validálták. Ezeknek, a bal kamrai ejekciós frakciót, szívelégtelenség tüneteket, életkort, vagy a földrajzi elhelyezkedést tekintve heterogén betegcsoportoknak a bevonása biztosította, hogy a modell valóban széles körűen alkalmazható legyen. Mivel a széles körben vagy éppen ellenkezőleg ritkán használt gyógyszerek és eszközös terápiák hatását nem lehetett kalkulálni, ezért ezekben az esetekben az adott terápia hatásának becsléséhez a nagy prospektív nemzetközi vizsgálatokban megfigyelt rizikócsökkenés mértékét vették alapul. Az SHFM használhatóságát elősegíti, hogy számolásához egyszerű klinikai, (életkor, nem, NYHA osztály, bal kamrai ejekciós frakció, testsúly, szisztolés vérnyomás érték, a cardiomyopathia etiológiája, QRS szélesség), farmakológiai, eszközös és laboratóriumi paraméterekre van szükség. A modell a fenti adatok alapján egyénre szabottan becsüli az 1-, 2-, és 5-éves túlélést és a várható élettartamot. Ezentúl egyes gyógyszerek, vagy eszközös terápiák egyénre szabott túlélést javító hatása is becsülhető. A modell fejlesztői mindehhez egy felhasználóbarát interaktív online felületet alakítottak ki.

Az SHFM-t számos szívelégtelen szubpopuláción (előrehaladott szívelégtelenségben szenvedők, idősek, ICD-s betegek) validálták, melyekben a modell a túlélésre prediktívnek bizonyult (111-113), azonban CRT-án átesett betegeken ilyen vizsgálatra még nem került sor.

## II. A témaválasztás indoklása, célkitűzések

A bevezetőben leírt egyszerűsített PVI technikákat 2008 (CB) illetve 2009 (PVAC) óta alkalmazzuk rendszeresen Intézetünkben. A beavatkozásokhoz kapcsolódó klinikai kutatásainkkal részben a PF ablációs módszereknek a hatékonyságát és biztonságosságát igyekeztünk felmérni, külön-külön, egymáshoz képest, valamint egymást kiegészítő alkalmazásuk esetén. Fontosnak tartottuk a beavatkozási paraméterek (beavatkozási és sugár idő) mellett annak értékelését is, hogy az operátor tapasztalata, gyakorlottsága hogyan hat ezekre a mutatókra. Több vizsgálatot szenteltünk a PF abláció kapcsán a néma cerebrális embolizáció jelenségének, hiszen az elsősorban tünetkontrollként végzett PF ablációk során a betegek biztonsága megkérdőjelezhetetlen prioritás. Intézetünkben 2010-től rutinszerűen használunk TCD-t a PF ablációk során képződő agyi mikroembolusok vizsgálatára. Ez teremtette meg annak a lehetőségét, hogy összehasonlítsunk különböző PF ablációs módszereket, továbbá technológiai fejlesztések és metodikai változtatások cerebrális mikroembolizációra kifejtett hatását értékeljük.

Intézetünkben 10 éve végzünk jelentős számban elektrofiziológiai eszköz implantációkat, beleértve az ICD-t és a CRT-t (114). Az implantáció és a betegek szisztematikus utánkövetése során rögzített és prospektív regiszterben gyűjtött adatok alkalmat adtak egy olyan beteg kohorsz vizsgálatára, akik a nagy ICD vizsgálatokban általában alulreprezentáltak, vagy legalábbis specifikusan nem tanulmányoztak: azok a betegek, akiknél az ICD beültetésre tartós monomorf KT miatt került sor. Ezeken a betegeinken közel 1000 aritmia epizódot sikerült összegyűjtenünk és ezek elemzésével kerestünk a klinika gyakorlat számára hasznosítható összefüggéseket. A CRT eszköz implantáción átesett betegeink klinikai adat halmaza elegendő statisztikai erőt kínált a SHFM kockázat becselő pontrendszer validálására, amiről korábbi adat, a CRT széles körű használata ellenére nem állt rendelkezésre.

*Vizsgálataink konkrét célkitűzései az alábbiak voltak:*

1. A CB katéterrel végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeinek első magyarországi értékelése, összehasonlítás a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal.

2. A fázisos RF energiával végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeinek első magyarországi értékelése más centrumok eredményének tükrében.
3. A tanulási görbe hatásának felmérése a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során.
4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú eredményének összehasonlítása.
5. A hosszú távú hatékonyság vizsgálata CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után.
6. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata transcraniális Dopplerrel és intracardiális echocardiográfiával; a MES-számok összehasonlítása, a PVI alatt keletkező cerebrális mikroembolizáció dinamikájának, a MES-ok jellegének vizsgálata, a TCD-rel regisztrált MES-számok és az ICE-val detektált buborékképződés értékelése.
7. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatásainak felmérése; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval.
8. Multipoláris fázisos RF ablációk biofizikai paraméterei és az energiaközlések alatt detektált mikroembolizáció közötti kapcsolat értékelése.
9. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatásának megítélése fázisos RF ablációk alatt.
10. Az aritmia profil vizsgálata azokban az ICD implantált betegeinkben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf KT volt, különös tekintettel a későbbi KT epizódok ciklushosszának és morfológiai változékonyságának megítélésére.
11. A fenti betegcsoportban az antitahikardia ingerlés hosszabb távú hatékonyságának vizsgálata és összefüggése a ritmuszavar változékonyságával.
12. A Seattle Heart Failure Model prediktív értékének vizsgálata reszinkronizációs kezeléssel átesett betegeink körében. Az SHFM prediktív értékének összehasonlítása a CRT-s betegek egyes alcsoportjaiban: biventriculáris pacemaker és biventriculáris ICD-vel élő betegek körében; illetve klasszikus és nem klasszikus indikáció alapján történt implantáció esetén.

- 13.** Az SHFM prediktív értékének potenciális javítása egyes, a mortalitást ismerten befolyásoló paraméterek bevonásával (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, bal kamrai elektróda pozíciója).

### III. Módszerek

#### III.1 Pitvarfibrilláció katéterablációs kezelésével kapcsolatos vizsgálatok

##### III.1.1. Betegek

A vizsgálatokba korábban legalább egy AAD-re refrakter paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláló betegeket válogattunk be.

Kizárási kritériumok voltak az alábbiak:

- hosszú ideje perzisztáló PF,
- hyper- és hypothyreosis,
- valvuláris PF,
- NYHA II.vagy III. funkcionális stádiumú szívelégtelenség,
- 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció (BKEF%),
- 50 mm-t meghaladó bal pitvari haránt átmérő,
- bal pitvari trombus,
- dokumentált arteria carotis stenosis,
- korábbi stroke, TIA,
- szívműtét, instabil angina, vagy három hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus,
- súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség,
- ismert vérzéscsökkentő betegség,
- orális antikoaguláns terápia ellenjavallata,
- terhesség.

A fent részletezett, általános érvényű beválasztási kritériumokon túlmenően, a betegbeválasztásnak a jelen dolgozatot megalapozó egyes részvizsgálatokban további speciális, csak az adott vizsgálatra jellemző követelményei is voltak, az alábbiak szerint.

- A CB-nal és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeinek első magyarországi értékelése kapcsán (Eredmények IV.1.1. és IV.1.2.) az 1 évnél régebben fennálló (long-standing persistent) PF

nem volt kizáró ok, bár ilyen betegek mindössze a vizsgálati kohorsz töredékét képezték.

- A fázisos RF ablációk tanulási görbéjének vizsgálatakor (Eredmények IV.1.3.) az első 132 olyan beteg adatait értékeltük, akiken első beavatkozásként végeztünk PVI-t fázisos RF ablációval, tehát a megismételt, „redo” PF abláció kizáró ok volt.
- A CB és a fázisos RF ablációk hatékonyságának összehasonlításakor (Eredmények IV.1.4) a beavatkozás előtt minden esetben szív CT vizsgálatot végeztünk. Azokat a betegeket, akiket a CT vizsgálat alapján mind a CB, mind a fázisos RF ablációra alkalmasnak tartottunk véletlenszerűen soroltuk az egyik vagy a másik ablációs csoportba. Ezzel szemben azokat, akiknél a CT eredmény alapján a CB abláció technikailag problémásnak ígérkezett, randomizálás nélkül a fázisos RF ablációra irányítottuk. A CT felvételeken a CB abláció várható technikai nehézségét előrejelző kritériumnak az alábbiakat tartottuk: közös PV szájadék, 28 mm-nél nagyobb átmérőjű, vagy ovális PV szájadék, szám feletti (4-nél több) PV.
- A CB után fázisos RF ablációval megismételt PVI hatékonyságát (Eredmények IV.1.5.) olyan betegeken értékeltük, akiknél a korábbi CB abláció után legalább 3 hónap elteltével a klinikai aritmia visszatérését sikerült dokumentálni, és akiken emiatt fázisos RF ablációval ismételt beavatkozást végeztünk.

### III.1.2. Beteg előkészítés abláció előtt

A betegek 1-2 nappal a beavatkozás előtt kerültek felvételre. Azon betegek esetében, akik korábban orális antikoaguláns terápiában részesültek, a gyógyszert a beavatkozás előtt is folytattuk, és az ablációt terápiás INR érték mellett végeztük el (INR:2-3). Azoknál, akik korábban nem szedtek K vitamin antagonistát, LMWH kezelést kezdtünk a testtömegnek megfelelő dózisban, napi kétszeri adagolással. Az utolsó LMWH dózist 12 órával a beavatkozás előtt kapták meg a betegek. Minden esetben transoesophagealis ultrahang

vizsgálatot végeztünk a beavatkozást megelőző 24 órában az intracardialis trombus kizárására.

Az orális anticoagulálás fent leírt stratégiáját a PVI beavatkozások első éveiben követtük, a későbbiekben azonban a „bridging” módszert teljes egészében felváltotta a megszakítás nélküli KVA kezelés terápia (2-3) közötti INR érték elérésére, amit a beavatkozás reggelén végzett laboratóriumi vizsgálat megerősített. Minden esetben megszakítás nélküli KVA terápia mellett végeztük az alábbi vizsgálatokat (Eredmények IV.2.2., IV.2.3., IV.2.4.):

- A procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval.
- Multipoláris fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval.
- Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt.

### **III.1.3. Szívkatéterezés, transeptális punkció**

A katéteres beavatkozásra 12 órás éhezés után került sor helyi érzéstelenítésben (lidocain 1%), melyet i.v. fájdalom-csillapító és szedato-hipnotikum (nubain/midazolam) szükség szerinti adagolásával egészítettünk ki. A femorális vénán keresztül multipoláris elektródkatétereket helyeztünk a sinus coronariusba és a jobb kamrába. ICE vezérlés mellett végeztük el a transeptális szúrást, majd egy 12F átmérőjű, hajlítható hosszú sheathet (FlexCath, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Quebec, Canada) vezettünk a bal pitvarba. A transeptális sheath folyamatos öblítését heparinos fiziológiás sóoldattal végeztük egyenletesen alacsony csepszámmal (30ml/h). A transeptális sheathen keresztül vezettük a bal pitvarba a PVAC vagy a CB katétert. Közvetlenül a transeptális szúrás után iv. heparin bólust adtunk 150 IU/kg dózisban, majd folyamatos heparin infúziót indítottunk a cél ACT érték elérésére. Az első abláció előtt minden esetben leellenőriztük az ACT értéket, majd ezt

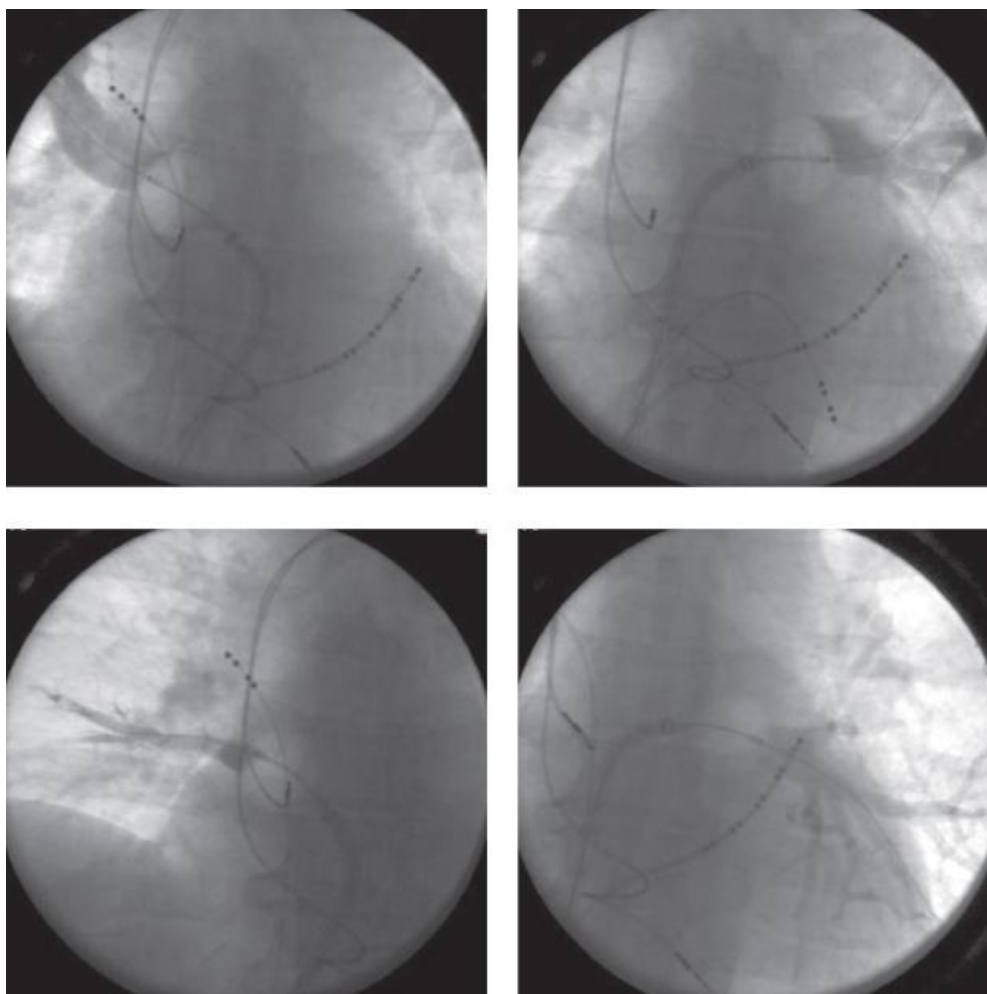
később 20 percenként kontrolláltuk. Amennyiben a kontroll ACT a kívánt érték alá süllyedt, szükség szerint 2000-5000 IU Heparin bólust adtunk a célérték eléréséig. Kezdetben 250-300 sec közötti értékek elérésére törekedtünk, azonban ez a későbbiekben változott az ablációs technikától is függően az alábbiak szerint:

- A CB és a kezdeti fázisos RF ablációk alatti mikroembolizációt összehasonlító vizsgálatban, a CB csoportban és az egyik PVAC csoportban 250 sec, a PVAC magas ACT csoportban 320 sec volt a minimum ACT célérték (Eredmények IV.2.1.).
- A procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval vizsgálatban (IV.2.2.) az ACT minimum célértéke valamennyi ablációs módszer esetén 300 sec volt.
- A multipoláris fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval (IV.2.3.) valamint az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt (IV.2.4.) vizsgálatokban a minimum ACT érték 350 sec volt.

#### III.1.4. CB abláció

A CB ablációs rendszer a ballonkateterből es egy konzolból áll. A kettős lumenű, változtatható görbületű ballonkatéterbe a konzolból folyékony dinitrogen-oxid áramlik és – 70 Celsius-fokra hűti le. A ballon két méretben (23 es 28 mm-es átmerő) kapható, mi kizárólag a 28 mm-es ballont használtuk. A ballon lumenén keresztül vezetett vezetődróttal kanülálható a pulmonalis véna, amit a ballon felfújása, majd elhelyezése követ a vénaszájadékban. Az okklúzió ugyanezen a lumenen keresztül végzett véna-angiográfiával ítélt meg (12. ábra), aminek szemikvantitativ értékelésére a kialakult nemzetközi gyakorlatnak megfelelően 4 pontos skálát használtunk az alábbiak szerint: 4 pont teljes okklúzió; 3 pont: minimális kontrasztanyag-visszáramlás a ballon mellett; 2 pont: jelentős kontrasztanyag

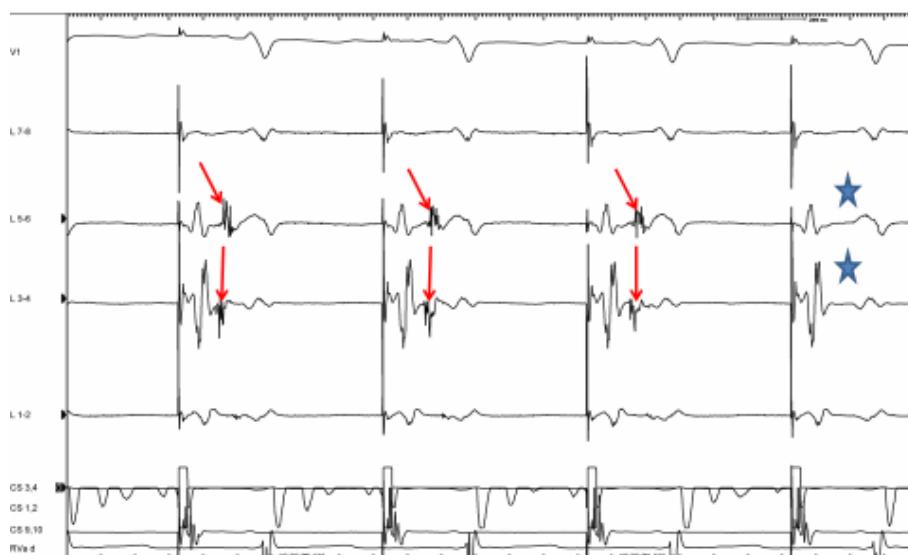
visszaáramlás; 1 pont: az érkontur nem rajzolódik ki. Mindig 4-es típusú oklúzióra törekedtünk, de a 3-as értéket is elfogadhatónak tartottuk. Minden vénában legalább 2, egyenként 5-5 perces fagyasztást végeztünk.



12. ábra: Okluzív tüdővéna angiográfiák CB katéteren keresztül.

Kezdetben, az összes véna ablációját követően a ballonkatétert Lasso katéterre cseréltük, amit a véna szájadékokaiba vezettünk a PV potenciálok ellenőrzésére. Amennyiben a PV potenciálok eltűntek, vagy a bal pitvari ritmustól disszociáltan jelentek meg, a vénát elektromosan izoláltnak tekintettük. Az utóbbi időben már rendelkezésünkre állt olyan speciális vezetődrót (Achieve, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, Amerikai Egyesült Államok), amelynek körkörös elhelyezett elektrodáiról a PV potenciálok folyamatosan regisztrálhatóak, így azok változását a CV abláció alatt folyamatosan tudtuk monitorozni (13. ábra). Amennyiben 1 vagy több véna izolációja nem volt teljes, a ballonkatétert ismét

felvezelve további fagyasztásokat végeztünk, majd a PV potenciál jelenlétét ismét ellenőriztük. A jobb oldali PV-ák ablációja alatt a vena cava superiorban pozicionált quadripolaris katéteren keresztül nagy energiával, intermittálón ingereltük a n. phrenicust, hogy annak esetleges fagyasztásos károsodását a rekeszmozgás csökkenéséből azonnal észrevegyük, ilyenkor a fagyasztást azonnal leállítottuk.

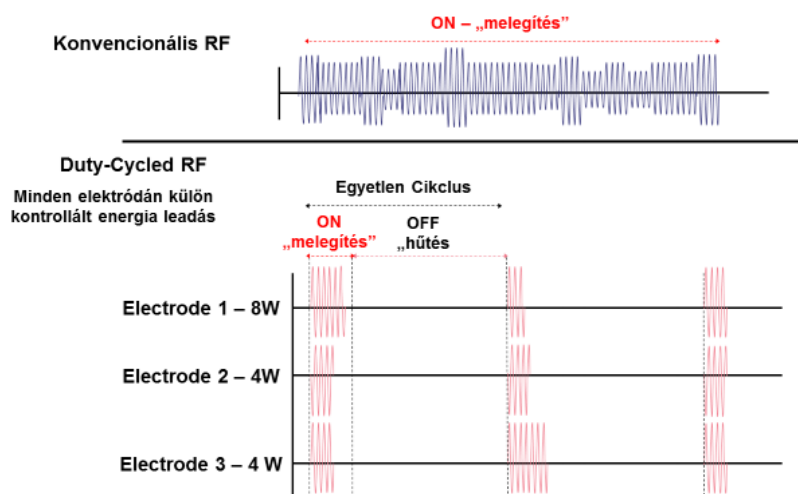


13. ábra: PV potenciálok eltűnése fagyasztás alatt. Az Achieve katéter (L5-6 és L3-4) elektróda párhajain a stimulus artefaktum és a pitvari elektrogram után az első 3 ütésben látható éles potenciálok (piros nyilak), a 4. ütésben eltűnnek (kék csillag).

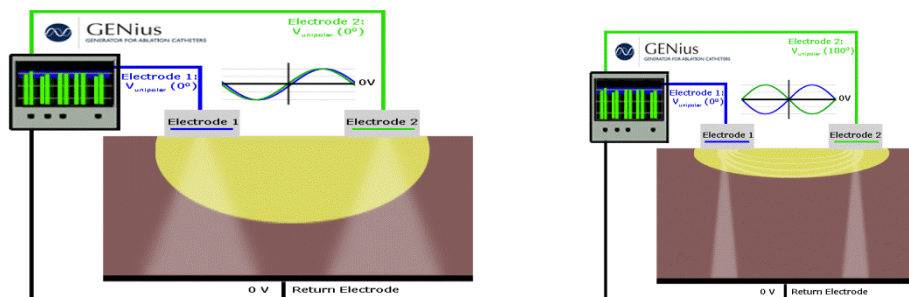
### III.1.5. Fázisos RF abláció

Ablációk során a PVAC (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) katétert a Flex Cath sheathen keresztül 0.032-inch méretű vezetődrót segítségével pozicionáltuk a PV-k szájadékánál. A sheathen keresztül beadott kontrasztanyaggal végzett PV angographia alapján ellenőriztük a megfelelő katéter pozíciót. A PVAC-t a GENius™ (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) rádiófrekvenciás generátorhoz csatlakoztattuk. A rendszer több szempontból különbözik a konvencionális RF ablációtól: 1. Az energiaközlés intermittáló (duty-cycled), az „ON” periódusokat szünetek („OFF” periódus) szakítják meg, abból a célból, hogy az elektródokat a véráramlás „lehűtse” (14. ábra). 2. A generátor különböző bipoláris: unipoláris arányban képes a RF-ás áram leadására. Az unipoláris üzemmódban az egyes elektródák és a beteg hátán elhelyezett indifferens között áramlik a RF áram, bipolárisan két szomszédos elektróda között. Előbbi a szöveti lézió mélységét, utóbbi az ablációs vonal folyamatosságát segíti elő (10. ábra). 3. A PVAC öt elektródapárja közül kiválasztható, hogy melyek legyenek

aktívak az energiaközlés alatt. PVAC abláció során a cél hőmérséklet  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ez minden póluson külön mérhető. Az energiaközléseket kezdetben, az általános gyakorlatnak megfelelően 4:1 bipoláris: unipoláris arányban alkalmaztuk, majd ha a lokális elektrogramok amplitúdója többszöri abláció után sem csökkent kellő mértékben, akkor a bipoláris: unipoláris arányt 2:1 illetve 1:1-re változtattuk. Minden egyes PV szájadékban szükség szerint, többnyire 3-4 energiaközlést végeztünk, egyenként 60 másodpercig. Az első energiaközlések alatt rendszerint minden pólus aktív volt. Később, általában már az elektrogramok alapján szelektíven abláltunk bizonyos pólusokon. Hogy elkerüljük a rossz szöveti kontaktus okozta ineffektív energiaközlést és következményes trombusképződést, azokat az elektródákat, melyeken a hőmérséklet nem érte el az  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -t lekapcsoltuk. Emellett, ha egy elektródán a célhőmérsékletet nagyon alacsony teljesítmény mellett értük el (1-2W), azt a PV szájadékban beékelt katéter pozíciónak és a kívánatosnál erősebb szöveti kontaktus jelének tekintettük, ilyenkor az elektródát szintén lekapcsoltuk. Az abláció végpontja PVAC használatakor az entrance blokkal igazolt sikeres PV izoláció volt.



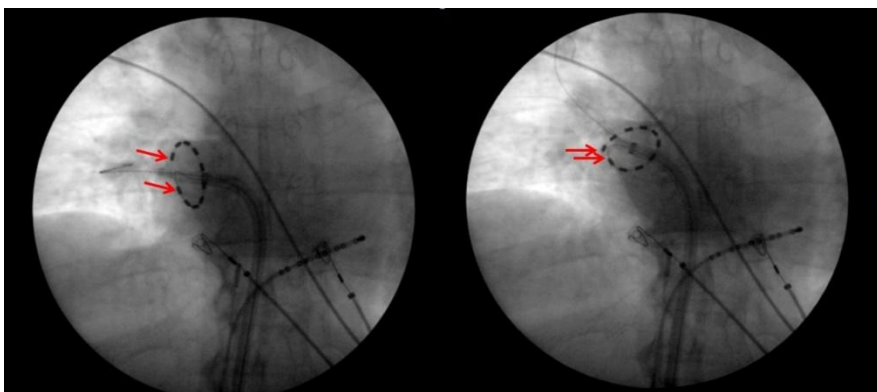
14. ábra: A konvencionális és az intermittáló (duty-cycled) RF abláció összehasonlítása. A konvencionális RF folyamatos energia- (és hő) leadást jelent, ezzel szemben az intermittáló RF leadás során melegítési és hűtési periódusok váltakoznak (Részletesen ld. szöveg).



15. ábra: A fázisos RF abláció biofizikája. Amikor abláció alatt a RF-ás áram sinusoid görbéje két szomszédos elektródán azonos fázisban van (in phase; bal oldal), az energia kizárólag a PVAC elektródák és az indifferens (return) elektróda között áramlik (unipoláris abláció). Amikor a görbék nem fedik egymást (out of phase, jobb oldal), az energia a két szomszédos PVAC elektróda között is áramlik (bipoláris mód). Részletesen ld. szöveg.

### III.1.5.1. Procedurális és technikai változtatások fázisos RF ablációk során

A fázisos RF ablációk után megfigyelt néma cerebrális iszkémiás léziók gyakoriságának csökkentésére preklinikai vizsgálatok eredménye alapján az elmúlt években több procedurális és technikai változtatást javasoltak, amelyeket Intézetünk gyakorlatába is beépítettünk. Ezek közül a legjelentősebb annak felismerése volt, hogy a katéter első és utolsó (1. és 10.) elektródája között bipoláris energiaközlés alkalmazásával jelentősen megnövekedett áramsűrűség alakulhat ki, amennyiben azok egymáshoz közel kerülnek. Ez olyankor fordulhat elő, amikor a körkörös katéter a PV szájadékbán összenyomott helyzetbe kerül és az eredeti körfogat csökkenésével a rajta lévő elektródák (többnyire az 1. és a 10.) közelebb kerülnek, mint az eredetileg kialakított 3 mm-es interelektród távolság. Ennek elkerülésére egyik lehetőség az elektróda pozíciók gondos megítélése és követése az energia leadások előtt és alatt röntgen átvilágítással, vagy az 1. és a 10. elektródák egyidejű aktivációjának a kiiktatása (11. ábra). Centrumunkban az előbbi megoldást vezettük be, és szimultán ablációra csak akkor került sor, ha az 1-10 pólusok távolsága a fix interelektróda köz legalább kétszerese volt.



16. ábra: A PVAC elektróda pozíciók megítélése. A bal oldali képen biztonságos, a jobb oldalon túl közeli 1-10. elektróda helyzet (piros nyilak) látható.

Szintén biztonsági megfontolásokból hajtottak végre változtatásokat a Genius fázisos RF generátor software vezérlésében. A kezdetben használt 13.3-hoz képest a 14.4-es verzió már olyan energiatitrálást szabályozó algoritmust használ, amely a leadott teljesítményt csak lassabb ütemben, és egy maximum értékig engedi növelni, továbbá a vezérlés nem az átlagos, hanem a maximum hőmérséklet alapján történik. Intermittáló szöveti kontaktus esetén ugyanis a gyenge kapcsolat idején a hőmérséklet az elektróda-szövet felszínén alacsony, amit a rendszer a korábbi szabályozás mellett a teljesítmény növelésével kompenzált a 60 °C-os célhőmérséklet elérése érdekében. Amint azonban a szöveti kontaktus helyreállt, a nagyobb teljesítmény a katéter túlmelegedését idézhette elő következményes szöveti sérüléssel, helyi trombus képződéssel. A 14.4 és az azt követő szoftverek ezt a lehetőséget igyekeznek kizárni. A 15.1-es GENius változat a hőmérséklet fent részletezett szabályozásán túlmenően az 1. és 10. elektródák interakcióját is kizárja oly módon, hogy a RF energiaközlést csak az első 9 póluson támogatja.

A fent részletezett procedurális változások cerebrális mikroemboliációt befolyásoló hatásának retrospektív vizsgálatok (Eredmények IV.2.2.) a fázisos RF csoportokat az alábbi szempontok szerint képeztük:

- PVAC I csoport: 1-10 elektróda interakció megengedett, Genius 14.4 előtti szoftver verzió
- PVAC II. csoport: 1-10 elektróda interakció kiküszöbölése átvilágítással, 14.4 Genius szoftver
- PVAC III. csoport: Genius 15.1 szoftver, 1-10 elektródák egyidejű aktivációját nem teszi lehetővé

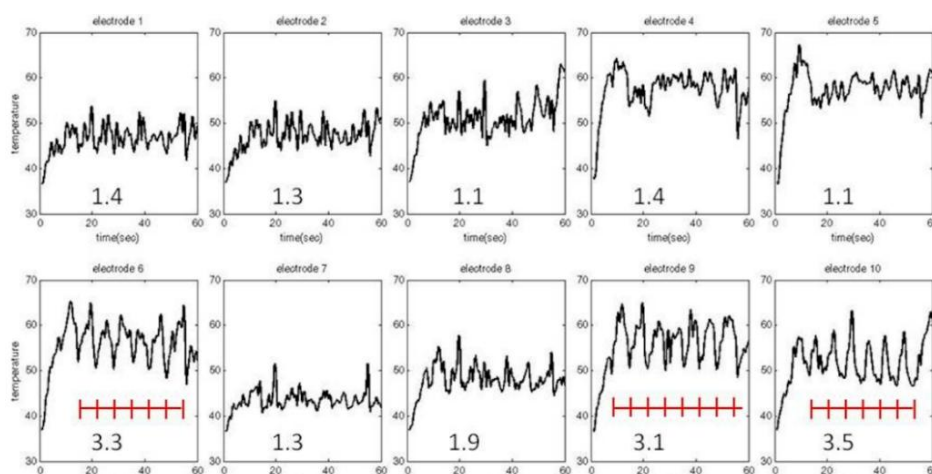
#### ***III.1.5.2. Biofizikai paraméterek vizsgálata a GENius 14.4 generátorból nyert adatok alapján***

A különböző biofizikai paramétereket a GENius 14.4. generátorral végzett beavatkozások során vizsgáltuk a generátorból lementett adatok alapján (Eredmények IV.2.3.). A generátor file-ok a következő információkat tartalmazták az egyes energiaközlésekről: az energiaközlés alatt melyik elektróda aktív, mi volt a bipoláris/unipoláris arány, az abláció időtartama alatt hogyan alakultak a hőmérséklet- és teljesítmény- értékek az egyes elektródákon külön-külön. Ezek alapján a vizsgálatban használt paraméterek a bipoláris/unipoláris arány, az aktív elektródák száma, az 1-10 elektródák

szimultán működése, az összteljesítmény, az átlagos teljesítmény, az átlagos hőmérséklet és a túlmelegedési hőmérséklet volt. A túlmelegedés (hőmérsékleti túllövés)  $62^{\circ}\text{C}$  feletti hőmérsékletet jelentett. Ahhoz, hogy kifejezzük, hogy az energiaközlés során mennyi ideig volt  $62^{\circ}\text{C}$  felett a hőmérséklet, a hőmérsékleti értékekből kirajzolt görbén kiszámoltuk a  $62^{\circ}\text{C}$  felé eső területet.

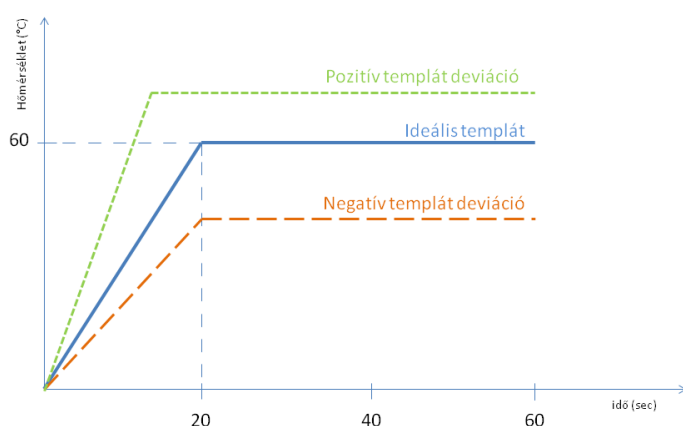
A szöveti kontaktus megítélésére két származtatott paramétert hoztunk létre:

A légző mozgások által generált kontaktus probléma kifejezésére használtuk a respiráció okozta kontaktushiba score-t (17. ábra). Kiszámításakor az egyes elektródákon mért hőmérséklet-ingadozások közül azokat vettük figyelembe, amelyek frekvenciája a percenkénti légzésszám tartományban (10-20 között) volt. A hőmérséklet változásainak Fast Fourier Transzformációja útján számított amplitudó spektrumának 10-20/perc közötti tartományán belül regisztrált maximum értékeit határoztuk meg minden egyes elektródára vonatkoztatva, majd ezen értékek átlagát tekintettük az adott energiaközlés alatt a respirációs komponenst globálisan jellemző paraméternek.



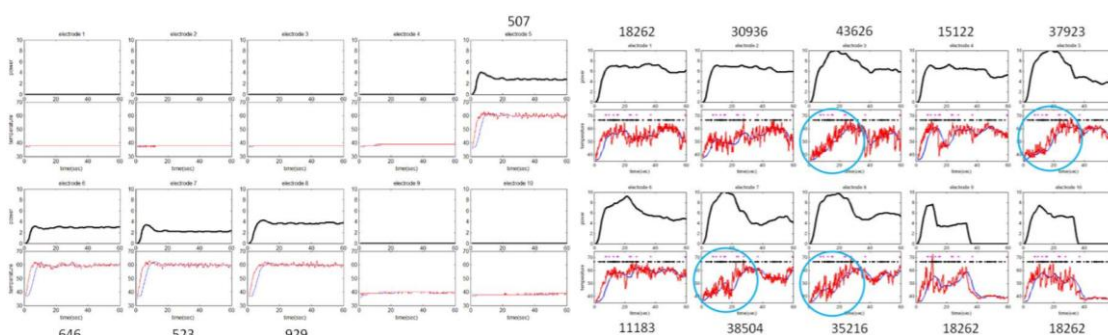
17. ábra: Respirációs kontaktus hiba-score számítása. A 6,9,10 elektródákon a légzéssel szinkron hőmérséklet ingadozás látható (piros vonalak), amely a légzőmozgással összefüggő kontaktus problémát jelzi.

A második paraméter, mely jellemzi a katéter és a szövet közötti kontaktus mértékét a templát deviációs score (18. ábra). E paraméter alapját az adta, hogy egy ideális abláció esetén a hőmérséklet az első 20 másodpercben eléri a  $60^{\circ}\text{C}$ -t, mely a fennmaradó 40 másodpercben stabilan megmarad.



18. ábra: A templát deviációs score koncepciója. Részletesen ld. szöveg.

Ehhez képest, ha valamilyen hőmérsékleti változás áll be, az kontaktus problémára utal. Negatív a templát deviációs score akkor, ha a célhőmérsékletet lassabban éri el egy adott elektróda, vagy ha az abláció fennmaradó részében  $60^{\circ}\text{C}$  alá süllyed a hőmérséklet. Pozitív a templát deviációs score akkor, ha a valós hőmérsékleti görbe az ideális templát felett van. A negatív illetve pozitív templát deviáció koncepcióját a 18. ábra szemlélteti, példát az optimális illetve a szuboptimális templát deviációs score-ra a 19. ábrán mutatunk be. Annak kifejezésére, hogy milyen mértékű a kontaktus probléma, a valós hőmérsékleti görbe illetve az ideális hőmérsékleti görbe közötti különbség négyzetes értékét használtuk. Ezt a score-t minden elektródára külön számoltuk ki, majd ezeknek az értékeknek az átlagát vetettük össze az adott energiaközlés alatt regisztrált MES-számmal.



19. ábra: Példa az optimális (bal oldal) illetve suboptimális (jobb oldal) templátra. Az A panelen az 5-8 elektródák aktívak az energiaközlés alatt. A hőmérséklet mindegyik elektródán hamar eléri a  $60^{\circ}\text{C}$ -t, és stabilan megmarad az abláció végéig. A B panelen látható, hogy a 3,5,7,8-s elektródákon a hőmérséklet lassan emelkedik (kék kör), és nem éri el a  $60^{\circ}\text{C}$ -t az abláció során. Minden, legalább 40 másodpercig aktív elektróda templát deviációs score-ja szintén fel van tüntetve az ábrán.

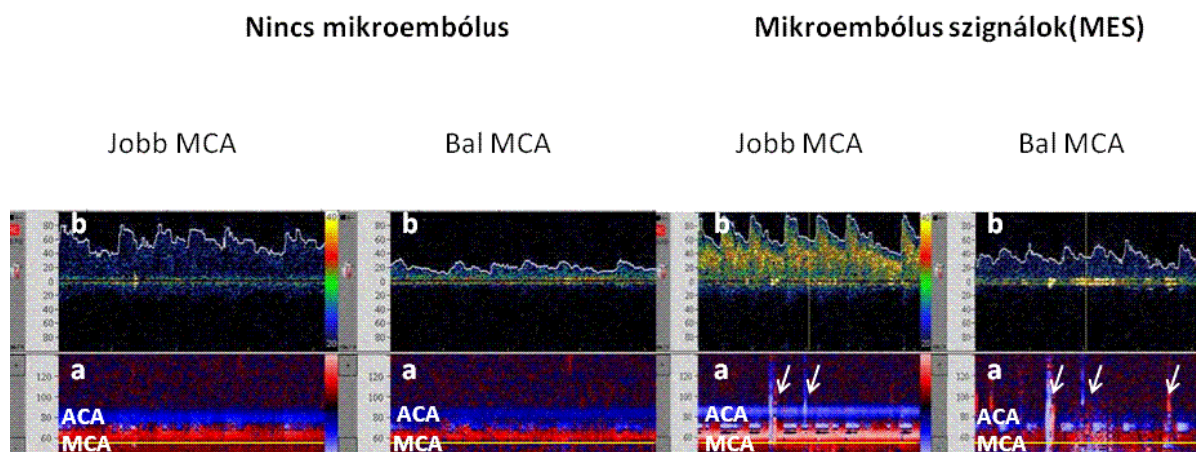
### III.1.6. TCD monitorozás

Vizsgálatainkban a TCD monitorozáshoz multifrekvenciás Doppler készüléket használtunk (Multi Dop T digital, DWL, QL software 2.8). A transzducert egy speciális fejpánt rögzítette a halántékhoz. Igyekeztünk mindkét oldalon monitorozni az arteria cerebri mediat a transseptalis szúrástól kezdve a bal pitvarban töltött egész idő alatt. Az irányelvekben meghatározott TCD beállításokat használtuk (113): 45-55mm közötti mélység, 8mm sample volume, 60-10mW közötti erősítés. A 20. ábrán TCD regisztrátum látható MES detektálásakor és MES nélkül.

Az artefaktumok és a valódi cerebrális mikroembolusok elkülönítésében az eszköz szenzitivitása 100%, specificitása 99,3% (115). Ezen túlmenően a multifrekvenciás Doppler készülék sajátossága, hogy a szimultán használt 2 illetve 2.5 MHz szondák segítségével képes elkülöníteni a gáz és szolid mikroembólusokat 96,7%-s specificitással (116). Méréseink során regisztráltuk, hogy a beavatkozás során milyen arányban képződnek gáz illetve szolid típusú mikroembólusok.

A MES-okat külön számoltuk a beavatkozás egyes szakaszai során az alábbiak szerint:

1. Transseptalis punctio: ez a szakasz a fossa ovalis sikeres punctioja utáni 30 másodpercet foglalta magában.
2. PV angiographia: a PV-k vizualizására használt kontrasztanyag beadásának ideje
3. Energiaközlés: ez a szakasz az energiaközlés kezdetétől a befejezés utáni 15. másodpercig tartott.
4. Katétermanipuláció ideje: a beavatkozás egyéb szakaszait foglalta magában, melynek során a fenti manőverek egyike sem zajlott.



20. ábra: Transcraniális Doppler vizsgálattal mindkét oldalon az arteria cerebri mediában (MCA) regisztrált áramlási sebesség görbe látható, valamint az ereken (a. cerebri mediában és anteriorban) áthaladó mikroembólusok (nyilak, jobb oldali panel). ACA: arteria cerebri anterior; MCA: arteria cerebri media

### III.1.7. Intracardiális Echocardiográfia (ICE)

A két single-shot technika összehasonlításának vizsgálatakor a beavatkozás során ICE segítségével monitoroztuk a bal pitvari buborékképződést. Irodalmi adatoknak megfelelően a buborékképződés mértékét egy szemikvantitatív skálán fejeztük ki (62). „Kevésnek” tartottuk a buborékképződést, ha azok kis számban, izoláltan fordultak elő a bal pitvarban. A „közepesen sok” kategóriát akkor használtuk, ha a buborékok nagyobb mennyiségben és folyamatosan jelentek meg, de még nem alkottak konglomerátumot. „Sok”-nak tekintettük azt a folyamatosan, nagy számban képződő buborékmennyiséget, ahol a buborékok sűrűn egymás mellett, egymáshoz tapadva konglomerátumot képeztek. A három kategóriának megfelelő ICE képet szemlélteti az 21. ábra.



21. ábra: A buborék képződés osztályozása intracardiális echocardiográfiával

### III.1.8. Utánkövetés és aritmia monitorozás PF ablációt követően

A PF ablációs beavatkozások végén a vénás bevezető hüvelyeket a heparin hatás miatt még 4-6 óráig az érben hagytuk és a beteget normál kórterembe szállítottuk. Amennyiben a beavatkozás reggelén mért INR érték nem érte el a 2.0 értéket, subcutan LMWH-t adtunk (0,1ml/10 testsúly kg), amit naponta két alkalommal ismételtünk addig, amíg az INR 2.0 fölé nem emelkedett. Betegeinket mindig terápiás INR mellett általában az abláció után 2-3 napon belül bocsájtottuk haza. Az első 3 hónapban mindenki orális antikoagulációban részesült K vitamin antagonistával. A további anticoaguláns kezelésről az egyéb tromboemboliás ritikófaktorok függvényében döntöttünk. Azok a betegek, akik az abláció előtt AAD-t szert szedtek, a következő 3 hónapban továbbra is gyógyszeres terápián maradtak, majd ha ez idő alatt nem volt PF az AAD-t elhagyhatták. A kontroll vizsgálatokat az ablációt követően 6 héttel, illetve 3, 6, 9, 12 hónappal, továbbiakban pedig félévente végeztünk. Minden alkalommal 12 elvezetési EKG-t készítettünk, a 3. illetve 9. hónapos kontroll során 24 órás Holter vizsgálatot. A 6. és 12. hónapban betegeinket 3 hétre transztelefonikus esemény monitorral is elláttuk, és arra kértük őket, hogy továbbítsák az EKG-t legalább naponta kétszer, akkor is, ha panaszt nem érzelnek. Az első év elteltével félévenként 12 elvezetési EKG-ra és 24 órás Holter monitorozásra került sor. Esemény monitort csak olyan panasz vagy tünet jelentkezésekor használtunk, amely PF rekurrancia lehetőségét vetette fel. Ezt a protokolt követtük minden PF abláció után, függetlenül az alkalmazott ablációs technológiától és attól, hogy elsőként végzett, vagy megismételt ablációról volt szó.

Az eredmények értékelésekor az aritmiamentes túlélést 3 hónapos „blanking” periódus (az az időablak, melynek során az aritmiás epizódokat nem tekintjük rekurranciának) figyelembe vételével számítottuk.

### III.1.9. Statisztikai módszerek

A leíró statisztikai módszerek közül a mintát az átlag (mean) és szórás (standard deviáció=SD) értékekkel jellemeztük, diszkrét változók esetén százalékos megoszlást számoltunk. A minta eloszlását Kolgomorov-Smirnov próbával vizsgáltuk, normális eloszlást mutató folytonos változók esetén összehasonlító elemzésekhez t-próbát, ANOVA (Analysis of variances), Mann-Whittney és Kruskal-Wallis tesztet, diszkrét változók esetén Chi<sup>2</sup> és Fisher

próbát végeztünk. A folytonos változók összefüggését Pearson korrelációs koefficiens meghatározásával illetve lineáris regressziós modell segítségével állapítottuk meg. A hosszú távú pitvari aritmiamentes túlélést mindig 3 hónapos blanking periodus mellett Kaplan-Meier módszer szerint vizsgáltuk, összehasonlításra log-rank tesztet alkalmaztunk. Szignifikánsnak a  $P < 0,05$  értéket tekintettük. A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS Statistics 20, 22 valamint a Stata (Stata Corp. 2009, Statistical Software: Release 11. College Station, Tx, USA: Stata Corp LP) szoftver programokat használtuk. A statisztikai elemzések során a  $P < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Az egyes vizsgálatok eredményeinek értékelésekor további szempontokat is figyelembe vettünk, az alábbiak szerint.

*Az operátor tapasztalat és fázisos RF ablációk beavatkozási és sikerességi mutatóinak összefüggését vizsgáló tanulmány* során mért eredményeket az egymást követően ablációra került betegek 3, azonos mintaszámot tartalmazó csoportjában hasonlítottuk össze.

*A CB majd fázisos RF abláció utáni hosszú távú hatékonyság* vizsgálatakor értékeltük, hogy a CB-nal végzett PVI során tapasztalt technikai nehézségek mennyire prediktívek a PVAC-kel végzett PVI során várható nehézségekre. Ehhez a betegeket két csoportra osztottuk: azokra, akik PV-ként átlagosan  $\leq 3$ , vagy ennél több cryoapplikációt igényeltek. Tekintve, hogy egy-egy betegen belül többszörös mérések történtek, a folytonos kimeneteli változók szempontjából a csoportokat hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszió segítségével hasonlítottuk össze. A kimeneteli változókat az eloszlás normalitásának javítása érdekében transzformáltuk, amennyiben erre szükség volt. A kategorikus kimeneteli változókra nézve a csoportokat hierarchikus variancia-komponens logisztikus regresszióval hasonlítottuk össze.

*Valamennyi cerebrális mikroembolizációval kapcsolatos vizsgálat során* az a. cerebri media mindkét oldali vizsgálata nem minden esetben volt technikailag lehetséges (csontablak hiánya), ezért az egy artériára eső átlag MES-számot használtuk, amely sikeres kétoldali mérés esetén a két oldal átlagának, ellenkező esetben a mért oldal értékeinek felelt meg. Az adatokat kizártuk az elemzésből, ha a művelet során átmeneti detektálási zavarok léptek fel a TCD vizsgálatban. A MES-számokat a beavatkozások különböző fázisaira lebontva gyűjtöttük (ld. korábban), külön vizsgáltuk a solid és gáznemű embolusokat, valamint ezek összegét.

A CB és a két-féle ACT célérték mellett végzett PVAC ablációk összehasonlító vizsgálata kapcsán az 1-es és az 10-s elektródák együttes működtetése és a bipoláris/unipoláris energiahányados szerinti kategóriákban külön is elvégeztük a MES-ok összegzését. A MES változók eloszlásának normalitását természetes logaritmus-transzformációval javítottuk. Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval elemeztük az abláció típusa és a többi vizsgált tényező (abláció szakasza, 1-es és 10-es elektródák együttes működtetése, bipoláris/unipoláris energiahányados) hatását a MES-számra. Vizsgált tényezőként egy-egy modellt illesztettünk, melyekben interakciós tényezők szerepeltek az abláció típusa és a többi vizsgált változó között. A modelleket ezen kívül korrigáltuk további változókra, amennyiben azok javították a modell illeszkedését és/vagy zavaró hatás kiküszöbölésében volt szerepük. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük. A betegek klinikai jellemzőit és a beavatkozást leíró korrigálatlan táblázatok kapcsán a három ablációs csoportot kategorikus változók szempontjából Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze, folytonos változók esetén pedig előbb ellenőriztük a normalitásra (D'Agostino-próba) és a szórások homogenitására (Levene-féle robusztus próba) vonatkozó feltételeket, és azok fennállása esetén varianciaanalízist, ellenkező esetben Kruskal–Wallis-próbát végeztünk.

A fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek MES-számra gyakorolt hatásának vizsgálatakor (Eredmények IV.2.3.) az eloszlások normalitásának javítására a MES változókat természetes logaritmus-transzformációval alakítottuk át, az ablációs paramétereket pedig azzal a függvényrel (a négyzetre emelés, a négyzetgyökvonás illetve a természetes logaritmus közül), amelyik révén a leginkább sikerült megközelíteni a normális eloszlást. Az ablációs paraméterek és a MES-szám közötti összefüggés korrigálatlan jellemzésére első megközelítésként a Pearson-féle korrelációs együtthatót ( $r$ ) alkalmaztuk. Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval végeztük az ablációs paraméterek MES-számra gyakorolt hatásának részletes statisztikai analízisét. A modelleket korrigáltuk az átvitt energia összegére és az átlagos hőmérsékletre. Interakciós változók alkalmazásával mértük fel a hatás heterogenitását a potenciális hatásmódosító tényezők szintjei mentén. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük. A légzéssel összefüggő

kontaktushibák, a templát-deviáció és az aktív elektródák száma hatásának elemzésekor nem vettük figyelembe azokat az adatokat, amelyek 40 sec-on belül megszakított energiaközlési menetekből származtak.

A fázisos RF ablációk alatt keletkező mikroembolusok és az abláció helye és az abláció alatti ritmus összefüggésének (Eredmények IV.2.4.) vizsgálatakor a normalitás javítása érdekében a szignálszám adatokat természetes logaritmus művelettel transzformáltuk. Az ablációs faktorok szerinti csoportok folytonos változók szempontjából történő korrigálatlan összehasonlítását a normalitási feltételtől függően Student-féle kétmintás T-próbával vagy Wilcoxon-féle rank összeg-próbával végeztük. A betegeken belüli többszörös mérések jelenlétének megfelelő robusztus standard error alapú lineáris regressziót alkalmaztunk az ablációs paraméterek átlagos MES-számra gyakorolt hatásának értékelésére. A modelleket korrigáltuk az átvitt energia összegére és az átlagos hőmérsékletre. Interakciós változók alkalmazásával mértük fel a hatás heterogenitását a potenciális hatásmódosító tényezők szintjei mentén. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimeneteli skálán becsült különbség, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek illeszkedésének vizsgálata a maradékértékek eloszlási normalitásának értékelésén alapult.

## **III.2. Aritmia profil vizsgálata monomorf KT miatt végzett ICD beültetés után**

### **III.2.1. Betegek**

A vizsgálatban az érvényes ajánlások alapján egy vagy kétüregű ICD implantált betegeink közül kizárólag azoknak az adatait értékeltük, akik esetében az indikáció tartós monomorf KT volt. További feltétel volt, hogy legalább 3 hónapos utánkövetés adatai is rendelkezésre álljanak, beleértve az eszköz telemetriás lekérdezéséből nyert információt.

### III.2.2. ICD implantáció

A beavatkozásokat 12 órás éhezést követően, helyi érzéstelenítésben végeztük. A bal pectorális régióban szubkután zsebet alakítottunk ki a generátor számára. Az elektródát általában a v. subclavia punkciója útján Seldinger módszerrel juttattuk a szívbe, ennek sikertelensége esetén a v. cephalicát sebészileg kipreparáltuk. Az esetek többségében passzív fixációs elektródákat használtunk. A defibrilláló elektródát általában a jobb kamracsúcsban, a pitvari elektródát a jobb fülcsében pozicionáltuk. Az elektródát külső tesztelő eszközhöz (ERA 300, Biotronik GMBH, Berlin, Germany) kapcsoltuk, és az érzékelési és ingerlési paramétereket lemértük. Általában 1 V körüli ingerlési küszöböt megfelelőnek tekintettünk mind a pitvarban, mind a kamrában, az elfogadható érzékelés minimum kritériuma 0,5 ill 5 V voltak. Inadekvát paraméterek esetén az elektródát újrapozicionáltuk. Az elektródákat a fasciához rögzítettük és csatlakoztatás, Betadinos sebtoalett után a zsebet 2 rétegben zártuk, a bőrt intracutaán varratsorral. Defibrillációs tesztet nem végeztünk. A műtét után a beteget normál kardiológiai kórteremben helyeztük el 12 órás ágy nyugalom elrendelése mellett.

Hazabocsátás előtt az ICD generátor és az elektródák működését ismételten ellenőriztük és a készülék detekciós és terápiás paramétereit beprogramoztuk. Ezt egyénre szabottan, a kezelőorvos döntése alapján végeztük az alábbi, minden implantáló orvos által követett gyakorlat szerint: 1. a leglassabb spontán tahikardia ciklushossznál 30-40 msec-mal rövidebb a tahikardia detekciós küszöb; 2. 300 msec-nál rövidebb ciklushosszú spontán ritmuszavar esetén 2 KT zóna, 300 msec-nál hosszabb klinikai tahikardia ciklushossz esetén 3 detekciós zóna került beállításra; 3. lassú KT zónára jellemzően 6-9, gyors KT zónára 1-3 ATP-t programoztunk a sokk terápiák előtt.

### III.2.3. Utánkövetés, aritmia elemzés

Az eszköz beültetése után a betegeket 6 hét, 3-6-9-12 hónap elteltével, majd 6 havonta ellenőriztük. Valamennyi kontroll vizsgálatnak része volt az eszköz telemetriás lekérdezése különös tekintettel a Holter memóriában rögzített aritmia események vizsgálatára, melyeket elektronikus formában is tároltunk. Jelen vizsgálatunkban aritmia eseményként csak a monomorf KT epizódokat vettük figyelembe, a KF-t és a polimorf KT epizódokat kizártuk. A

monomorf KT-epizódok közül csak azokat értékeltük, amelyekről az eszköz által tárolt intracardiális EKG (IEGM) a rendelkezésünkre állt.

A KT diagnózist az aritmia ciklushossz stabilitása, a ritmuszavar indulása, morfológiai jellemzők, az eszköz által alkalmazott terápiára adott válasz, valamint a pitvar-kamrai disszociáció jelenléte (kétüregű eszköz esetében) alapján állítottuk fel. A KT-ként diagnosztizált események ciklushosszát annak a 4 egymást követő ütésnek az átlagaként határoztuk meg, amelyek a készülék általi diagnózist közvetlenül megelőzték. Különbözőnek akkor tekintettünk két KT-epizódot, ha a ciklushosszuk 50 msec-mal vagy annál nagyobb mértékben tért el egymástól. A KT morfológiákat két, az intrakardiális elektrogramok értékelésében gyakorlott orvos értékelte, akik csak egyértelmű eltérés esetén ítélték a morfológiát különbözőnek. Az ATP-t sikeresnek tekintettük, ha a KT-t megszüntette anélkül, hogy sokk terápiára szükség lett volna.

#### **III.2.4. Statisztika**

A folyamatos változókat átlag  $\pm$  szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás T-próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók esetében a csoportok összehasonlítását Chi2 teszt alkalmazásával végeztük.

### **III.3. A Seattle Heart Failure Model prediktív értékének vizsgálata CRT után**

#### **III.3.1. Betegek**

A vizsgálathoz a Klinikánkon 2004-2010 között biventrikuláris PM vagy ICD implantációra került betegeink prospektíven gyűjtött adatait használtuk fel. Az ebben az időszakban érvényes szakmai irányelveknek megfelelően a reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (> 120

msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA III-IV) volt. Betegeink többsége a fenti kritériumok mindegyikének megfelelt. Mellettük voltak olyan betegek, akik egyik vagy másik követelményt nem teljesítették, esetükben tehát nem a „klasszikus” indikáció alapján került sor az eszköz beültetésre. A leggyakoribb két ilyen klinikai helyzet az implantáció idején NYHA I-II klinikai stádium vagy a 35% feletti bal kamrai ejekciós frakciója volt.

### **III.3.2. Biventriculáris pacemaker/ICD implantáció**

A beavatkozásokat 12 órás éhezést követően, helyi érzéstelenítésben végeztük. A bal pectorális régióban szubkután zsebet alakítottunk ki a generátor számára. Az elektródákat általában a v. subclavia punkciója útján Seldinger módszerrel juttattuk a szívbe, ennek sikertelensége esetén a v. cephalicát sebészileg kipreparáltuk. Az esetek többségében passzív fixációs elektródákat vezettünk a jobb kamracsúcsba és a jobb fülcsébe. A bal kamrai elektróda implantációjához „peel-away” hosszú hüvelyt vezettünk a jobb pitvarba, ezen keresztül mozgatható végű elektrofiziológiai katéterrel kanuláltuk a sinus coronariust, majd a hüvelyt ennek segítségével pozicionáltuk annak középső szakaszában. Az „over the wire” bal kamrai elektródát a hüvelyben vezettük a SC-ba, és vagy stylet vagy PTCA-s drót segítségével a laterális vagy posterolaterális ágban igyekeztünk elhelyezni, aminek során, szükség esetén occlusio CS angiográfiát is végeztünk. Néhány betegben az anatómiai viszonyok miatt az anterolaterális ágban sikerült az elektródát implantálni. Valamennyi elektródát külső tesztelő eszközhöz (ERA 300, Biotronik GMBH, Berlin, Germany) kapcsoltuk, és az érzékelési és ingerlési paramétereket lemértük. Általában 1 V körüli ingerlési küszöböt megfelelőnek tekintettünk mind a pitvarban, mind a kamrában, az elfogadható érzékelés minimum kritériuma 0,5 ill 5 V voltak. A bal kamrai elektróda esetében 3,5 V alatti küszöbértékre törekedtünk, továbbá ellenőriztük, hogy 10 V erősségű ingerlés mellett van-e rekeszrágás. Inadekvát paraméterek esetén az elektródát újrapozicionáltuk. A SC sheath eltávolítása után a bal kamrai elektróda helyzetét átvilágítással, illetve az elektromos paramétereket a külső bemérővel újra ellenőriztük. Az elektródákat a fasciához rögzítettük és csatlakoztatás, Betadinos sebtoalett után a zsebet 2 rétegben zártuk, a bőrt intracután varratsorral. A műtét után a beteget normál kardiológiai kórteremben helyeztük el 12 órás ágynyugalom elrendelése mellett.

### III.3.3. Adatok elemzése, statisztika

A modell prediktív értékét alcsoportonként külön is értékeltük: összehasonlítottuk a biventriculáris pacemaker és biventriculáris ICD implantáción átesett betegeinket, illetve a klasszikus és nem-klasszikus indikációval történő implantációk esetében egyaránt. Emellett vizsgáltuk egyes (a mortalitást ismertén meghatározó) faktorok hatását a modell prediktív értékének javítására, melyek a következők voltak: szérum urea, szérum kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, és a bal kamrai elektróda pozíciója. A vizsgálat primer végpontja az összmortalitás volt. Sürgős szívtranszplantáció vagy „assist device” implantáció betegeink között nem fordult elő.

Külön értékeltük a modell diszkriminációját és kalibrációját. Előbbi a bevitt paraméterekből származtatott Seattle Heart Failure Score azon képességét jelzi, hogy azonosítsa azokat, akiknél a primer végpont (halálozás) bekövetkezik. A diszkriminációt a „receiver operating characteristics” görbe alatti terület nagyságával (ROC AUC) lehet jellemezni, mely bináris kimenetel esetén grafikusán mutatja be, hogy numerikusan egyes szenzitivitás értékekhez milyen specificitás társul, azaz mennyire erős a modell diszkriminációs képessége. A grafikonon „1” jelenti a tökéletes diszkriminációt (amikor a pontérték alapján minden betegről biztosan eldönthető, hogy túlélő lesz-e vagy sem), „0,5” pedig a prediktív érték teljes hiányát mutatja; általánosságban a 0,7 fölötti ROC AUC értékek a klinikumban már használható, a 0,8 fölötti pedig jó diszkriminációs képességet jelölnek. A kalibráció az utánkövetési idő alatt megfigyelt és a modell által megjósolt halálozási ütemet hasonlítja össze, vizsgálata a Hosmer-Lemeshow teszt alkalmazásával történt: a kalibráció akkor megfelelő, ha a modell által jósolt és a valójában megfigyelt halálozási ütem nem különbözik szignifikánsan.

A folyamatos változókat átlag  $\pm$  szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás t próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók esetében a csoportok összehasonlítását Chi<sup>2</sup> teszt

alkalmazásával végeztük. Az SHFM modell validálásához a kalibrációt Hosmer-Lemeshow tesztekkel vizsgáltuk, a modell diszkriminációját pedig a receiver operating characteristics görbe alatti területével fejeztük ki.

#### **IV. Eredmények**

A PF ablációkhoz kapcsolódó vizsgálatainkkal részben a beavatkozások rövid és hosszabb távú hatékonyságát, a beavatkozás fontosabb jellemzőit tanulmányoztuk, részben annak egy a biztonságossággal kapcsolatos vonatkozását, a cerebrális mikroembolizáció jelenségét. Eredményeinket is ebben a csoportosításban (IV.1., és IV.2.) mutatom be. Az 1. és a 12. táblázatban összefoglalom e két kutatási irányvonal egyes részvizsgálatainak fontosabb jellemzőit.

A PF ablációra vonatkozó tanulmányok után, szintén külön-külön jelenítem meg az ICD (IV.3.) illetve a CRT (IV.4.) implantált betegeken végzett vizsgálatok eredményeit.

### IV.1. Egyszerűsített PF ablációs technikák beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata

| Vizsgálat elnevezése és sorszáma az eredmények tárgyalása során                                                                           | Beteg beválasztás                                                                         | Vizsgálat célja                                                                | Periprocedúrális. antikoaguláció     | Betegszám          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| <b>IV.1.1. Kezdeti eredmények CB katéterrel végzett tüdővéna izolálással</b>                                                              | Paroxysmalis, perzisztens, long standing perzisztens PF miatt CB abláción átesett betegek | megvalósíthatóság, procedura paraméterek<br>6 hónapos aritmia-mentesség        | bridging stratégia                   | 55                 |
| <b>IV.1.2. Kezdeti eredmények multipoláris, fázisos RF ablációval.</b>                                                                    | Paroxysmalis, perzisztens, long standing perzisztens PF miatt CB abláción átesett betegek | megvalósíthatóság, procedura paraméterek<br>minimum 6 hónapos aritmiamentesség | bridging stratégia                   | 48                 |
| <b>IV.1.3. A tanulási görbe hatása a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során</b> | Paroxysmalis vagy perzisztens PF miatt PVAC ablációra került első 132 beteg               | operator tapasztalat hatása az 1 éves aritmiamentességre                       | bridging stratégia és folyamatos KVA | 132                |
| <b>IV.1.4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paramétereit, rövid és hosszú távú eredménye.</b>       | Paroxysmalis vagy perzisztens PF miatt CB vagy PVAC abláción átesett betegek              | rövid és hosszú távú aritmia-mentesség                                         | bridging stratégia és folyamatos KVA | CB: 34<br>PVAC: 34 |
| <b>IV.1.5. Hosszú távú hatékonyság CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után</b>                                      | CB abláció utáni aritmia visszatérés miatt végzett PVAC „redo” abláció                    | hosszú távú aritmia-mentesség                                                  | folyamatos KVA                       | 34                 |

1. táblázat: A PF ablációk beavatkozási paramétereit, rövid és hosszú távú hatékonyságát értékelő vizsgálatok.

#### IV.1.1. Kezdeti eredmények CB katéterrel végzett tüdővéna izolálással

A beavatkozást 55 betegen végeztük el, fontosabb demográfiai és klinikai adataikat a 2. táblázat tartalmazza. A beavatkozások átlagos időtartama (a femorális véna punkció kezdetétől a katéterek eltávolításáig)  $155,67 \pm 100,66$  perc (átlag  $\pm$  SD), az átvilágítási idő  $34,04 \pm 31,89$  perc volt.

|                                                |                                          |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Betegszám</b>                               | 55 (18 Nő)                               |
| <b>Átlagéletkor</b>                            | $56 \pm 33,64$                           |
| <b>Hypertonia</b>                              | 43                                       |
| <b>ISZB</b>                                    | 5                                        |
| <b>DM</b>                                      | 13                                       |
| <b>LV EF</b>                                   | 55,01                                    |
| <b>Bal pitvari átmérő (haránt x hosszanti)</b> | $41,28 \pm 20,81 \times 51,84 \pm 31,43$ |
| <b>PF típusa</b>                               |                                          |
| Paroxysmális                                   | 43                                       |
| Perzisztáló                                    | 9                                        |
| Permanens                                      | 3                                        |

2. táblázat: A betegcsoport fontosabb demográfiai és klinikai jellemzői

A 3. táblázat pulmonális vénák szerinti bontásban mutatja a cryoabláció sikerességét a véna elektromos izolálásának eredményességének függvényében, valamint a cryoapplikációk számát és az elért hőmérsékleti értékeket. Néhány esetben a beavatkozás végén nem kerrült sor a pulmonális véna potenciálok Lasso katéteres ellenőrzésére, aminek az oka általában vagy technikai, vagy valamilyen szövődmény volt. Összességében a CB-nal kezelt 192 pulmonális véna közül 165 izolációját sikerült elérnünk a beavatkozás során (86 %), 8 vénánál sikertelen volt, 19 vénánál Lasso katéteres ellenőrzés hiányában a siker nem volt megítélhető. Az 55 beteg közül teljes, valamennyi pulmonális véna sikeres izolációját (a Lasso-katéterrel nem ellenőrzött vénákat sikertelen izolációnak tekintettük) 37 esetben (67%) sikerült elérni egyetlen véna kivételével teljes izolációt 6 betegen (10 %), míg a többi betegen (23 %) legalább két pulmonális véna izolációja nem volt sikeres.

A beavatkozások során vagy az azt követő 1 hónapban bekövetkezett, az ablációval összefüggő szövődmény 8 betegnél fordult elő. Két betegnél a beavatkozás alatt tamponád

tüneteket okozó hemopericardium alakult ki, ami mindkét esetben subxiphoidális pericardiumcentesiszt igényelt. Mindkét szövődmény a beavatkozás viszonylag késői szakaszában, több PV sikeres izolációja után alakult ki teljes heparin hatás mellett. Egy betegnél a beavatkozás után 2 héttel fokozódó pericardiális folyadékgyülem, Dressler syndroma miatt vált szükségessé pericardium fenestráció. A jobb n. phrenicus sérülése következményes rekeszbénulással 3 betegen fordult elő, egynél teljesen tünetmentesen, a másik két betegnél enyhe effort dyspnoés panaszokat okozva, a rekeszmozgás 6 hónapon belül visszatért. A femorális punkció helyénél, transzfúziót nem, de tartósabb kórházi észlelést igénylő hematoma 2 betegen alakult ki.

|                           | LSPV   | LIPV   | RSPV  | RIPV  | LC    | RC    | Extra  | Össz |
|---------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|------|
| Ablált véna               | 47     | 41     | 48    | 40    | 8     | 3     | 5      | 192  |
| Sikeres izoláció          | 37     | 32     | 44    | 38    | 6     | 3     | 5      | 165  |
| Sikertelen izoláció       | 2      | 3      | 1     | 0     | 2     | 0     | 0      | 8    |
| Lasso nem történt         | 8      | 6      | 3     | 2     | 0     | 0     | 0      | 19   |
| Ablációk száma (átlag+SD) | 132    | 119    | 115   | 72    | 30    | 8     | 6      | 482  |
| Hőmérséklet (átlag)       | -38,53 | -38,45 | -42,8 | -39,9 | -44,3 | -54,5 | -36,66 |      |
| (max)                     | (-25)  | (-28)  | (-28) | (-28) | (-27) | (-40) | (-31)  |      |
| (min)                     | (-65)  | (-56)  | (-61) | (-60) | (-58) | (-71) | (-41)  |      |

3. táblázat: A CB abláció adatai pulmonális vénák szerinti csoportosításban. (**LSPV**: bal felső; **LIPV**: bal alsó; **RSPV**: jobb felső; **RIPV**: jobb alsó pulmonális véna; **LC**: bal; **RC**: jobb közös szájadék; **Extra**: számfelületi véna)

|                               | Teljes izolálás | 1 véna nem izolált | 2 véna nem izolált | Összes |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------|
| <b>Paroxysmalis</b>           |                 |                    |                    |        |
| Aritmiamentes AAD nélkül      | 8               | 1                  | 0                  | 9      |
| Aritmiamentes AAD mellett     | 3               | 1                  | 1                  | 5      |
| Javult, de aritmia előfordult | 3               | 0                  | 1                  | 5      |
| Sikertelen                    | 5               | 0                  | 3                  | 8      |
| <b>Perzisztáló</b>            |                 |                    |                    |        |
| Aritmiamentes AAD nélkül      | 1               | 0                  | 0                  | 0      |
| Aritmiamentes AAD mellett     | 1               | 0                  | 0                  | 1      |
| Javul, de aritmia előfordul   | 1               | 0                  | 0                  | 1      |
| Sikertelen                    | 2               | 0                  | 0                  | 2      |
| <b>Permanens</b>              |                 |                    |                    |        |
| Aritmiamentes AAD nélkül      | 0               | 1                  | 0                  | 1      |
| Perzisztálósá vált            | 1               | 0                  | 0                  | 1      |
| Paroxysmálissá vált           | 1               | 0                  | 0                  | 1      |

4. táblázat: Betegeink 6 hónapos utánkövetési eredményei a PV izoláció akut sikerességének függvényében. (AAD: antiaritmiás gyógyszer)

A 6 hónapos utánkövetés eredménye 34 betegnél áll rendelkezésre, amit a 4. táblázat a sikeres pulmonális véna izolálás függvényében mutat be. A 27 paroxysmális pitvarfibrilláló beteg közül 14 vált aritmiamentessé, és 5 betegen csökkent számottevően a pitvari ritmuszavarok gyakorisága. A klinikai siker egyértelmű összefüggést mutat az izoláció sikerességével, azonban az akutan teljes izoláció után is 19 beteg közül 5 klinikailag sikertelennek bizonyult a fél éves utánkövetés alatt. Perzisztáló PF esetén aritmiamentességet vagy jelentős javulást hasonló arányban sikerült elérni (5-ből 3 betegnél) mint paroxysmális PF-ban. A 3 permanens PF miatt kezelt beteg közül klinikailag 1 eset volt sikeres, a másik két betegen a ritmuszavar paroxysmálissá illetve perzisztenssé vált.

#### IV.1.2. Kezdeti eredmények multipoláris fázisos RF ablációval

Klinikánkon 2009. szeptember 1. és 2011. január 10. között 48 betegen végeztünk bal pitvari ablációt 3D RF katéterrel, közülük 16 esetben második beavatkozásként korábbi sikertelen CB-izolációt követően. A betegek demográfiai adatait és fontosabb klinikai paramétereit az 5. táblázat tartalmazza.

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| Összes beteg/nő                        | 48/14     |
| Átlag életkor (év)                     | 56±11,09  |
| Hypertonia                             | 36        |
| Diabetes mellitus                      | 9         |
| ISZB                                   | 4         |
| Bal pitvari volumen (mm <sup>3</sup> ) | 79,1±33,5 |
| Paroxysmalis PF                        | 31        |
| Perzisztens PF                         | 13        |
| Long-standing PF                       | 4         |

5. táblázat: A betegek fontosabb demográfiai és klinikai jellemzői

39 betegen csak PV izolációt végeztünk PVAC katéterrel, a fennmaradó kilenc esetben ezt kiegészítettük a septum és a hátsó fal CFAE potenciáljainak ablációjával (MAAC, MASC katéterek). A beavatkozási idő (a vena femoralis punkciótól a katéterek eltávolításáig) 117,42±41,08 perc, az átlagos sugáridő 31,72±10,8 perc volt a csak PVAC ablációknál, míg PVAC, MAAC, MASC együttes használatával ezek az értékek 216,22±69,17 illetve 50,73±15,06 percre nőttek.

A beavatkozások során 189 PV izolációját kíséreltük meg, 188 esetben sikerrel (99,47%), 1 vénában a kanülálás nehézsége miatt nem végeztünk ablációt. A 188 sikeres izoláció közül 3 esetben fokális ablációra is szükség volt 4 mm-es RF katéterrel. Nem végeztünk izolációt azokban a vénákban, amelyekben többnyire korábbi CB-nak végzett beavatkozást követően PV potenciálokat nem találtunk. A beavatkozásokat az esetek döntő többségében sinus ritmus mellett kezdtük el, 13 esetben volt PF a kiindulási ritmus, ezek közül 8 betegnél a beavatkozást követő cardioversio után állt vissza a sinus ritmus. A

fennmaradó 5 esetben a cardioversiot technikai okok miatt nem kíséreltük meg. A beavatkozások kapcsán súlyos akut szövődmény nem jelentkezett.

Legalább 6 (átlag  $12 \pm 3,32$  hónap) hónapos utánkövetés adatai 24 beteg esetében állnak rendelkezésre. Ez alapján a sinus ritmust 18 betegen (75%) sikerült fenntartani, közülük 13-ban AAD szedése nélkül. A PF visszatérését 6 esetben észleltük. A középtávú eredményeket számottevően nem befolyásolta a PF típusa (paroxysmalis vs perzisztens, long-standing perzisztens) a beavatkozás előtt (6. táblázat).

A korábbi CB abláció után végzett 11 beavatkozás középtávon 8 esetben volt sikeres, 3 esetben sikertelen. Első beavatkozásként végezve 13 beteg közül 10-ben sikeres, és 3-nál sikertelen az RF abláció. Ugyanakkor ez utóbbi 3 eset egyikében az ablációt megelőző long-standing perzisztens PF az ablációt követően paroxysmalissá alakult.

| Összes betegszám |             |                                           |             |
|------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------|
| 24               |             |                                           |             |
| Paroxysmalis PF  |             | Perzisztens, long standing perzisztens PF |             |
| 14               |             |                                           |             |
| Sikeres          | Sikertelen  | Sikeres                                   | Sikertelen  |
| 11               | 3           | 7                                         | 3           |
| AAD nélkül       | AAD mellett | AAD nélkül                                | AAD mellett |
| 9                | 2           | 4                                         | 3           |

6. táblázat: A katéterabláció eredménye legalább 6 hónapos utánkövetés alapján.

#### IV.1.3. A tanulási görbe hatása a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során

Összesen 132 fázisos RF abláción átesett beteget vizsgáltunk. A 7. táblázat a betegek kiindulási paramétereit mutatja az első, második és harmadik, egyaránt 44 beteget tartalmazó harmadban. Szignifikáns különbség az életkorban és a bal pitvar méretben mutatkozott.

Teljes, valamennyi PV-ra kiterjedő izolációt 44 (100%), 41 (93,8%) és 42 (95,5%) betegen sikerült elérni az 1. 2. és 3. csoportban ( $p=0.233$ ). A PV izoláció eléréséhez szükséges RF alkalmazások száma a gyakorlattal szignifikánsan csökkent (6,22 SD: 2,43; 4,65 SD:1,32 and 4,12 SD: 1,2;  $p<0.001$ ). A beavatkozási idők a 2. és 3. harmadban tendencia szintű, de statisztikailag nem szignifikáns csökkenést mutatak. Ezzel szemben az átvilágítási időkben szignifikáns csökkenés mutatkozott. (22. ábra). Egyedüli súlyos szövődmény a 104. beavatkozás (3. harmad) során kialakult pericardiális tamponád volt, amit subxiphoidális punkcióval sikerült ellátni.

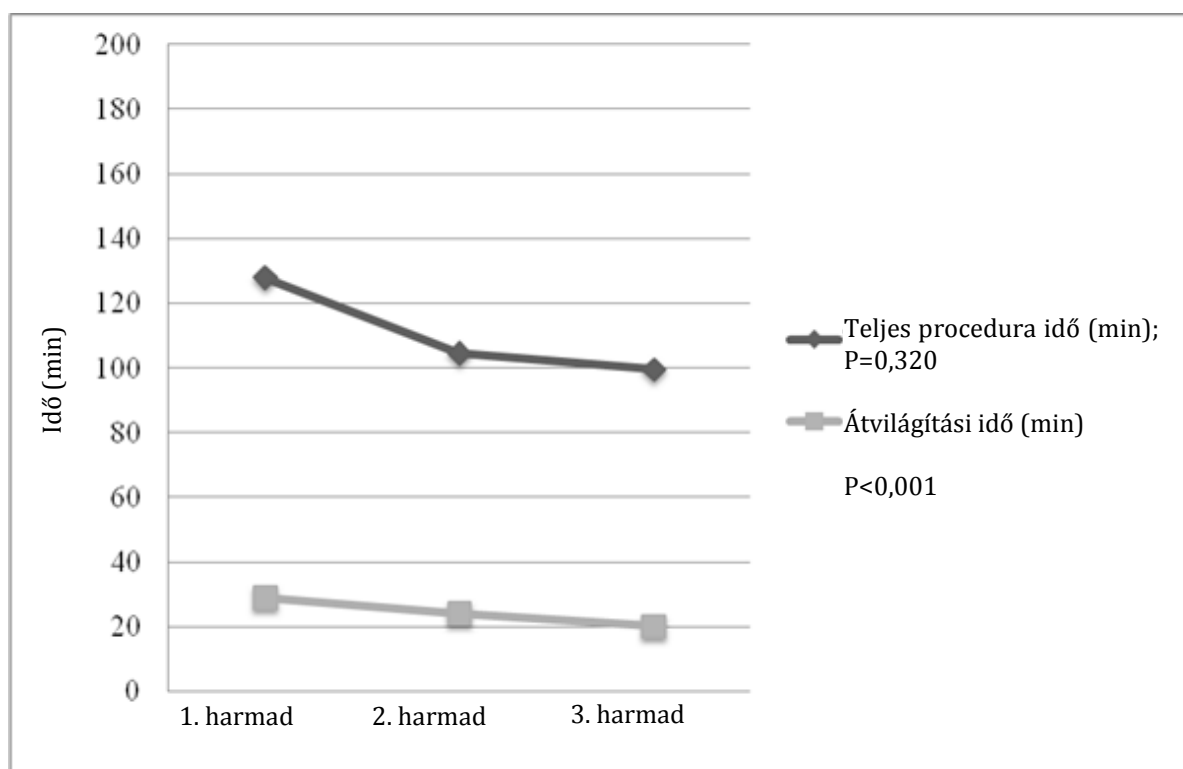
A pitvari aritmiamentes túlélés AAD szedése nélkül 12 hónap elteltével 68%, 75% és 70,75% volt a 3 csoportban ( $p=0.772$ ). A klinikai és beavatkozási paraméterek Cox-féle elemzésével aritmia visszatérésre szignifikáns prediktort nem találtunk (8. táblázat).

| Beteg jellemzők                          | 1. harmad         | 2. harmad        | 3. harmad         | p-érték |
|------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|---------|
| Életkor ( $\pm$ SD)                      | 55.12 $\pm$ 10.13 | 54.85 $\pm$ 10   | 59.82 $\pm$ 10.45 | 0.04    |
| Férfi / nő (n)                           | 33/11             | 31/13            | 28/16             | 0.506   |
| PF típusa (n, %)                         |                   |                  |                   |         |
| Perzisztáló                              | 10 (22.72%)       | 9 (20.45%)       | 3 (6.82%)         | 0.096   |
| Társbetegségek:                          |                   |                  |                   |         |
| Hipertenzió (n, %)                       | 31 (70.45%)       | 29 (65.9%)       | 36 (81.8%)        | 0.225   |
| Diabetes (n, %)                          | 5 (11.36%)        | 8 (18.18%)       | 7 (15.9%)         | 0.662   |
| Coronária betegség (n, %)                | 4 (9.1%)          | 6 (13.63%)       | 9 (20.45%)        | 0.311   |
| Bal pitvari átmérő (mm $\pm$ SD)         | 40.61 $\pm$ 4.6   | 43.16 $\pm$ 4.98 | 42.11 $\pm$ 4.35  | 0.039   |
| Bal kamrai ejekciós frakció (% $\pm$ SD) | 55.45 $\pm$ 6.1   | 54.52 $\pm$ 7.69 | 55.43 $\pm$ 7.95  | 0.792   |

7. táblázat: Klinikai jellemzők a betegek 3 csoportjában.

| Változó                     | HR    | PF-mentes túlélés<br>95% CI | p-érték |
|-----------------------------|-------|-----------------------------|---------|
| Nem                         | 1.352 | 0.589 – 3.106               | 0.477   |
| Életkor                     | 1.019 | 0.978 – 1.061               | 0.376   |
| Persisztáló PF              | 1.291 | 0.542 – 3.078               | 0.564   |
| Hipertenzió                 | 0.970 | 0.390 – 2.409               | 0.947   |
| Coronaria betegség          | 1.266 | 0.467 – 3.437               | 0.643   |
| Diabetes                    | 0.808 | 0.301 – 2.165               | 0.671   |
| Bal pitvari ármérő          | 1.001 | 0.925 – 1.083               | 0.985   |
| Bal kamrai ejekciós frakció | 0.988 | 0.940 – 1.038               | 0.629   |
| Beavatkozási idő            | 0.996 | 0.987 – 1.005               | 0.372   |
| Átvilágítási idő            | 1.026 | 0.986 – 1.068               | 0.207   |
| I. csoport                  |       |                             | 0.839   |
| II. csoport                 | 0.777 | 0.337 – 1.793               | 0.555   |
| III. csoport                | 0.898 | 0.383 – 2.106               | 0.805   |

8. táblázat: 12 hónapos aritmiamentes túlélés Cox-regressziós elemzése.



22. ábra: Beavatkozási és átvilágítási idők a 3 harmadban.

#### IV.1.4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paraméterei, rövid és hosszú távú eredménye

83 beteget olyan beteget vontunk be a vizsgálatba, akiken egymást követően PVI-t végeztünk CB vagy fázisos RF ablációval. Közülük 15 beteget a preablációs CT alapján nem tartottunk alkalmasnak CB beavatkozásra, ezért valamennyien fázisos RF ablációra kerültek. A többi 68 beteg közül véletlenszerűen 34 CB, a másik 34 fázisos RF procedurára (összesen 49) került. A releváns kiindulási paraméterek szempontjából nem volt különbség a két csoport között. (9. Táblázat).

Négy betegnek volt közös PV szájadéka, háromnak szám feletti vénája a PVAC csoportban, összesen így 191 PV ablációját végeztük el a PVAC csoportban míg CB-nal 136 PV-t izoláltunk. Az átlag (SD) fázisos RF ablációk száma betegenként 18.55 (5.32), a CB ablációké 10.4 (3.2) volt.

| Klinikai paraméterek                                | CB csoport  | PVAC csoport | p     |
|-----------------------------------------------------|-------------|--------------|-------|
| <b>Betegszám</b>                                    | 34          | 49           |       |
| <b>Életkor (év): átlag (SD)</b>                     | 59 (13.5)   | 55 (9.8)     | 0.125 |
| <b>Női nem: n (%)</b>                               | 11 (32)     | 18 (37)      | 0.859 |
| <b>AF fennállásának ideje (hónapok): átlag (SD)</b> | 51.8 (45.2) | 63.6 (64.2)  | 0.908 |
| <b>Paroxysmalis AF: n (%)</b>                       | 30 (88)     | 43 (88)      | 0.947 |
| <b>Alkalmazott AAD-k száma: átlag (SD)</b>          | 1.3 (0.8)   | 1.3 (0.7)    | 0.991 |
| <b>Hipertónia: n (%)</b>                            | 21 (62%)    | 33 (67%)     | 0.772 |
| <b>Diabetes mellitus: n (%)</b>                     | 3 (9%)      | 6 (12%)      | 0.893 |
| <b>Coronária betegség: n (%)</b>                    | 2 (6%)      | 7 (14%)      | 0.394 |
| <b>Bal pitvari átmérő (mm): átlag (SD)</b>          | 41.6 SD 4.7 | 43 SD 5.9    | 0.374 |
| <b>LVEF (%)</b>                                     | 57.1 SD 5.4 | 56.5 SD 7.5  | 0.282 |

9. táblázat: Demográfiai és klinikai jellemzők

Hasonló volt az akut sikerarány is a kétféle kezelés mellett: 99% (190/191) és 89% (121/136) PVAC illetve CB katéterrel. A beavatkozási és átvilágítási idők ugyanakkor rövidebbek voltak PVAC abláció során (10. Táblázat). A teljes izoláció elérése érdekében további fokális ablációra is szükség volt 4 betegnél a CB csoportban. Valamennyi esetben alacsony amplitudójú, kis területen megjelenő, körülírt PV potenciálról volt szó, ami fokális RF hatására prompt megszűnt.

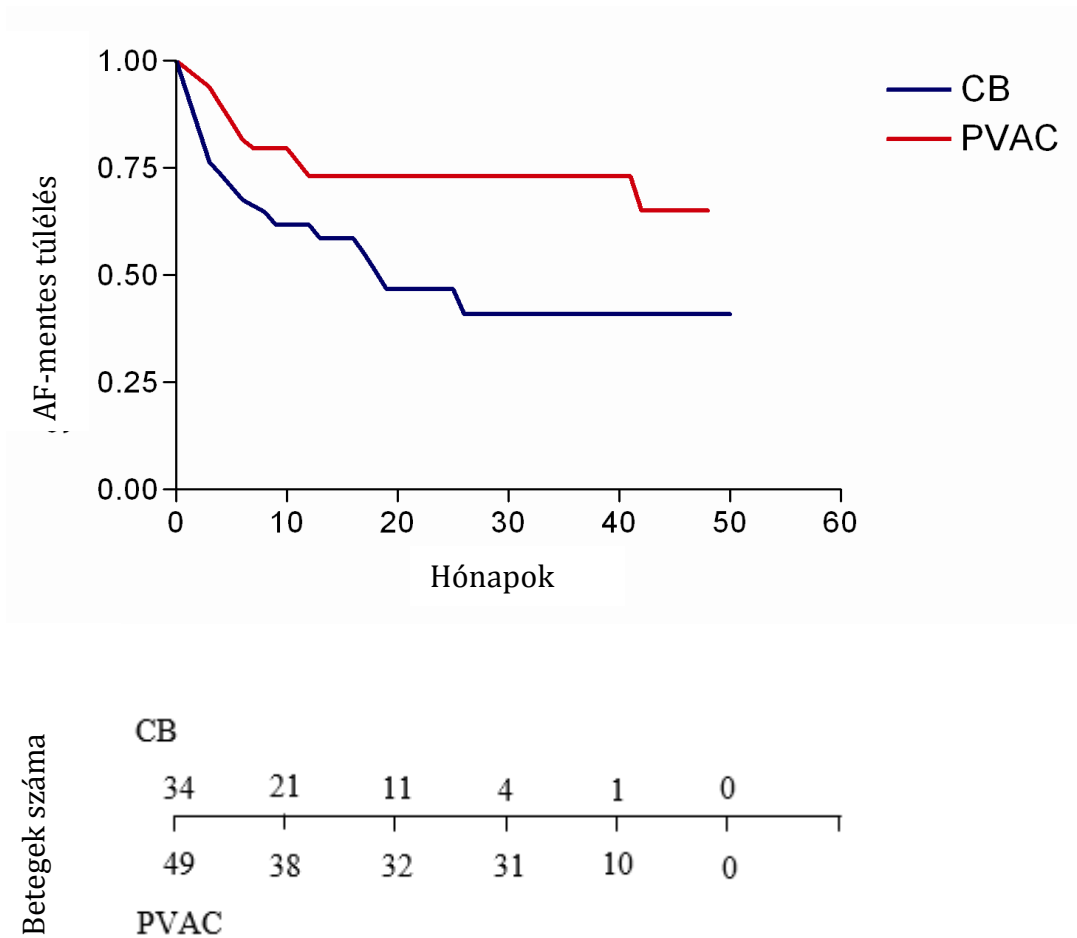
| Beavatkozás adatai                                   | PVAC csoport  | CB csoport     | p      |
|------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------|
| Beavatkozás időtartama (min)                         | 113.8 SD 44.9 | 135.8 SD 40.2  | 0.027  |
| Átvilágítási idő (min)                               | 27.1 SD 11.7  | 31.2 SD 12     | <0.001 |
| Sikeresen izolált/feltalált PV-k n (%)               | 190/191 (99%) | 121/136 (89%)* | 0.539  |
| Teljes PV izolációval rendelkező betegek száma n (%) | 46(94%)       | 24 (71%)       | 0.456  |

10. táblázat: Beavatkozási adatok.

A PVAC csoportban lényeges szövődmény nem volt. Két átmeneti n. phrenicus sérülés fordult elő CB ablációk alatt: a jobb felső PV szájadékban végzett fagyasztás alatt 1 hónapon belül, a jobb alsó PV izolálása kapcsán 30 percen belül oldódó rekeszbénulás alakult ki.

A 12 hónapos sikerarány egy abláció után, AAD (I vagy III osztály) nélkül 3 hónapos blanking alkalmazása mellett 56% illetve 54% voltak PVAC-kel illetve CB-nal. (p=1.00).

Az átlag (SD) 31 (12.4) hónap utánkövetés alatt PVAC abláció után 49 beteg közül 27(55%), míg CB beavatkozás után 31.6 (11.2) hónappal a 34 beteg közül 14 (41%) maradt aritmiamentes AAD használata nélkül (p=0.26). AAD használata mellett ezek az arányok 65%-ra (PVAC) és 47%-ra (CB) emelkedtek (p=0.018; 23. ábra).



23. ábra: Pitvari aritmiamentes túlélés CB versus PVAC abláció után, AAD szedése mellett, vagy anélkül. ( $p=0.018$ )

#### IV.1.5. Hosszú távú hatékonyság CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után

2008 szeptembere és 2010 decembere között összesen 87 gyógyszerrezisztens paroxizmális vagy perzisztens PF-ban szenvedő betegen végeztünk CB ablációt. A 87-ből 34 betegen (11 nő, átlagéletkor: 57 (SD:11) év) került sor ismételt beavatkozásként fázisos RF ablációra (11. Táblázat).

Az első, CB-nal végzett PVI során az átlagos teljes beavatkozási, röntgen átvilágítási és ablációs idők 159,4 (SD: 36,07); 33,7 (SD: 10,2) és 41,9 (SD: 14,3) perc voltak. A

tüdővénánként átlagosan 2,6 (SD: 1,2) cryoapplikációval 128 vénából 116-ot (90.6%) tudtunk izolálni. Az ablációk alatt elért átlaghőmérséklet -41,2 (SD:6,6) °C volt.

| Klinikai paraméterek                  |           |
|---------------------------------------|-----------|
| Betegszám <i>n</i>                    | 34        |
| Átlag életkor (SD) év                 | 57 (11)   |
| Férfi: nő                             | 23:11     |
| Paroxizmális: perzisztens PF <i>n</i> | 27:7      |
| Átlag CHADS2 Score (SD)               | 0,9 (0,7) |
| Átlag BK EF (%) (SD)                  | 54 (4)    |
| Átlag BP átmérő (SD) (mm)             | 41 (5)    |
| Átlag BMI kg/cm <sup>2</sup> (SD)     | 29 (4)    |
| Hipertónia (%)                        | 61        |
| Diabétesz (%)                         | 14        |

11. táblázat: Általános betegadatok egyszerűsített ablációk technikák egymást követő alkalmazása során. **BK**: bal kamra; **BP**: bal pitvar; **EF**: ejekciós frakció

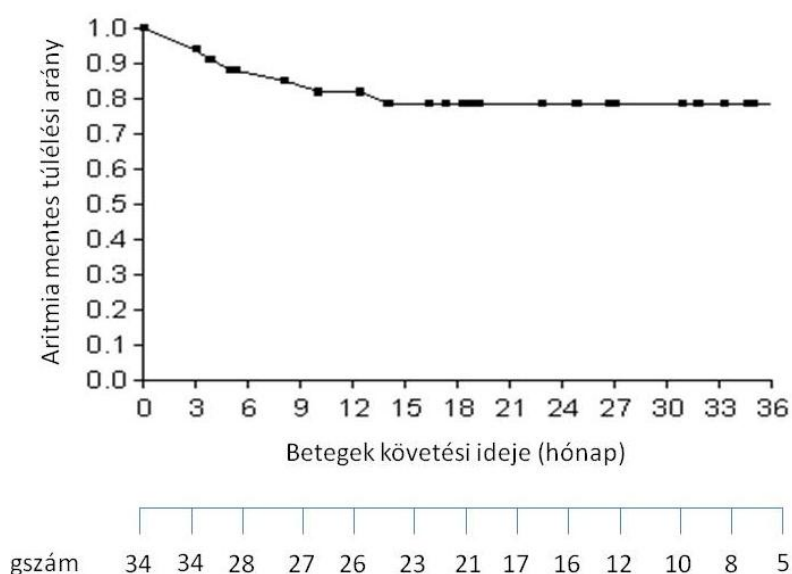
A beavatkozás kapcsán átmeneti nervus phrenicus bénulás 3 (8%), illetve lágyéktáji haematoma 1 betegben (3%) alakult ki.

A PVAC technikával megismételt beavatkozásig átlagosan az első ablációtól számítva 13,7 (SD: 11,7) hónap telt el. Elektromos rekonnekciót találtunk a korábban 116, sikeresen izolált PV-ból 80-ban (68,9%), mely anatómiai elhelyezkedés szerint 17 jobb felső (51,5%), 11 jobb alsó (33,3%), 22 bal felső (88%), 19 bal alsó (76%), 2 jobb oldali akcesszórikus (100%), 1 jobb közös szájadékkal nyíló (100%) és 8 bal közös szájadékkal nyíló (89%) PV volt. Ez betegenként átlagosan 2,4±1 visszatért vezetésű PV-t jelentett. Mind a 12 PV-ban, amelyeket CB-nal nem sikerült izolálni, találtunk elektromos potenciálokat.

Az átlagos beavatkozási, átvilágítási és ablációs idő sorrendben 104,7 (SD: 38,5), 26,1 (SD: 16,2) és 12,8 (SD: 6.1) perc volt. Betegenként átlagosan 14,06 (SD: 6,7) és vénánként 4.4 (SD: 3.2) RF-s energiaközlést alkalmaztunk. Akutan teljes izolációt értünk el minden páciens összes PV-jában. Nem találtunk szignifikáns különbséget a RF-s energia leadás számában azon betegek között, akiknek az első CB-nal végzett abláció során a teljes izoláció eléréséig ≥4 versus ≤3 cryoapplikációra volt szükségük (p=0,723). Ehhez hasonlóan, a visszatért vezetésű vénák számának aránya sem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban (p=0,263). A 2

esetben konzervatív módon kezelhető lágyék haematomán kívül más szövődmény nem alakult ki.

A 3 hónapos „blanking” periódust követően, 34-ből 27 (79%) beteg maradt aritmiamentes az ismételt beavatkozást követő átlagosan 21,3 (SD:12) hónap során. A 24. ábrán feltüntetett Kaplan-Meier görbe szemlélteti a pitvari aritmiamentes túlélést. Abból a 26 betegből, akik az ismételt beavatkozás után 12 hónappal aritmiamentesek voltak, 25 betegben továbbra sem tért vissza a ritmuszavar az átlagosan 26,4 (SD:8,7) hónapos utánkövetés során. Az aritmia a PVAC abláció után 1 éven belül 6, a 14. hónapban pedig 1 betegben kiújult.



24. ábra: Kaplan-Meier görbe a pitvari aritmia mentes túlélésről sikertelen CB abláció után ismételt beavatkozásként végzett fázisos RF ablációt követően.

Az általános klinikai (életkor, nem, a PF típusa, bal pitvari átmérő, anamnézisben pitvari flutter és/vagy annak ablációja, hipertenzió, szívelégtelenség, koszorúér betegség, billentyűbetegség, diabétesz) és procedúrális (korábbi elektromos vagy gyógyszeres kardioverzió, a teljes beavatkozás ideje, a sugáridő és a RF-s energiaközlések száma) paraméterek közül egyik sem volt prediktív az ismételt beavatkozás klinikai kimenetelére, illetve sikerességére.

## IV.2. Cerebrális mikroembolizáció vizsgálata egyszerűsített PF ablációs technikák során

| Vizsgálat                                                                                                                                                                                   | Betegcsoportok és betregszám   | GENius generátor tipusa | Vizsgáló-módszerek (TCD/ICE) | ACT (sec) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
| <b>IV.2.1. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata intracardiális echocardiográfiával és transcraniális Dopplerrel.</b>                          | CB:10                          | -                       | TCD, ICE                     | 250       |
|                                                                                                                                                                                             | PVAC:12                        | GENius 14.3             | TCD, ICE                     | 250       |
|                                                                                                                                                                                             | PVAC magas ACT:13              | GENius 14.3             | TCD, ICE                     | 320       |
| <b>IV.2.2. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosításainak hatása a cerebrális mikroembolizációra; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval.</b> | CB:13                          | -                       | TCD                          | >300      |
|                                                                                                                                                                                             | PVAC I.:7                      | GENius 14.3             | TCD                          | >300      |
|                                                                                                                                                                                             | PVAC II.:37                    | GENius 14.4             | TCD                          | >300      |
|                                                                                                                                                                                             | PVAC III.:18                   | GENius 15.1             | TCD                          | >300      |
|                                                                                                                                                                                             | nMARQ:14                       | -                       | TCD                          | >300      |
| <b>IV.2.3. Multipoláris fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval.</b>                                              | PVAC:48<br>(834 energiaközlés) | GENius 14.4             | TCD                          | >350      |
| <b>IV.2.4. Az abláció alatti ritmus és az energia-közlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt.</b>                                                | PVAC:48<br>(730 energiaközlés) | GENius 14.4             | TCD                          | >350      |

12. táblázat: Cerebrális mikroembolizációra vonatkozó vizsgálataink egyszerűsített PF ablációs technikák alkalmazása során.

### IV.2.1. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata intracardiális echocardiográfiával és transcraniális Dopplerrel

34 beteg 35 beavatkozásának adatait dolgoztuk fel. A 13. táblázat szemlélteti a betegek általános klinikai paramétereit a három ablációs csoportban. Ezekben a paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

| Klinikai paraméter               | CRYO<br>n=13 | PVAC<br>n=12 | PVAC magas ACT<br>n=13 | p   |
|----------------------------------|--------------|--------------|------------------------|-----|
| Életkor (év) (SD)                | 54.3 (16.3)  | 47.5 (14.1)  | 53.6 (9.8)             | 0.4 |
| Nem (férfi:nő)                   | 8:2          | 8:4          | 10:3                   | 0.7 |
| Paroxizmális: perzisztens PF (n) | 8:2          | 8:4          | 9:4                    | 0.8 |
| CHADS2 Score (SD)                | 0.5 (0.7)    | 0.6 (0.7)    | 0.8 (0.9)              | 1.0 |
| BKEF (%) (SD)                    | 55.8 (4.2)   | 55.1 (9.1)   | 54.3 (6.2)             | 0.9 |
| BP haránt átmérő (cm) (SD)       | 41.9 (4.3)   | 39.9 (4.2)   | 41 (4.1)               | 0.5 |
| Aspirin (n)                      | 2            | 3            | 6                      | 0.3 |
| Preprocedúrális terápiás INR (n) | 2            | 2            | 6                      | 0.1 |

13. táblázat: Általános klinikai paraméterek a három ablációs csoportban. **PF**: pitvarfibrilláció; **BKEF**: bal kamrai ejekciós frakció; **BP**: bal pitvar; **INR**: international normalized ratio

A beavatkozások adatait részletesen a 14. táblázat mutatja be. A CB csoportban szignifikánsan hosszabb volt mind a teljes beavatkozási, mind a sugáridő valamint az energiaközlések ideje. Az ACT értékekben szintén - az előre meghatározott intraprocedúrális antikoagulációs protokollnak megfelelően - szignifikáns különbség mutatkozott a három csoport között. Szövődmény egyik beavatkozás során sem jelentkezett.

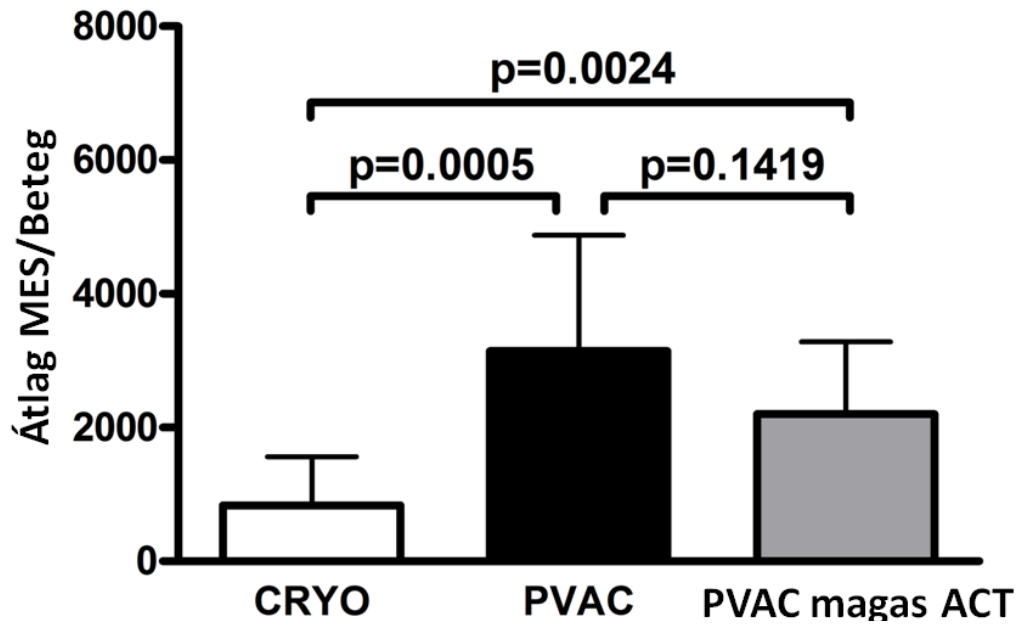
| Procedura adatok                              | CRYO        | PVAC       | PVAC<br>magas ACT | p      |
|-----------------------------------------------|-------------|------------|-------------------|--------|
| Procedura ideje (min) (SD)                    | 129.5 (23)  | 112.6 (11) | 101.2 (21)        | 0.01   |
| Sugáridő (min) (SD)                           | 27.9 (8)    | 21.2 (5.6) | 20 (7.9)          | 0.04   |
| Energiaközlés össz ideje (min)(SD)            | 48 (7.07)   | 18.3 (7.5) | 17.9 (2.1)        | 0.001  |
| Átlag ACT (sec) (SD)                          | 284.7 (62)  | 261 (28)   | 374.4 (54)        | 0.0001 |
| Transseptalis punctioig eltelt idő (min) (SD) | 43.3 (11.9) | 41.5(10.6) | 38.8 (13.8)       | 0.6    |
| Akut siker (izolált PV -k aránya) (%)         | 87          | 100        | 98                | 0.8    |

14. táblázat: Beavatkozási paraméterek a három ablációs csoportban. **ACT**: aktivált koagulációs idő; **PV**: pulmonális véna

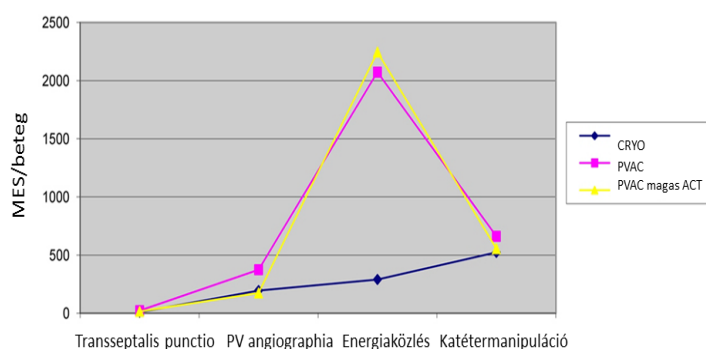
#### MES-számok PVAC és CB katéterrel végzett PVI során

A MES-szám a CB- (CRYO) csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a két PVAC-csoporthoz képest ( $p=0,0005$ ). Ugyanakkor a PVAC-csoportokon belül az eltérő

antikoagulációs stratégia mellett nem különbözött szignifikánsan a MES-szám ennél a betegszámnál ( $p=0,1419$ ; 25. ábra).

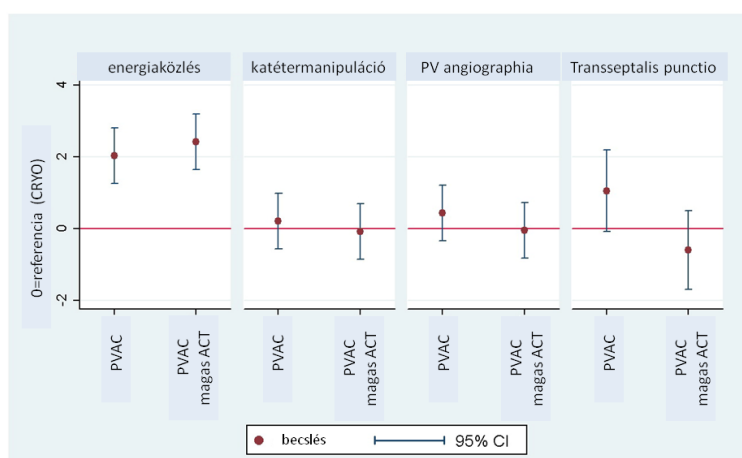


25. ábra: MES-számok a három ablációs csoportban. **CRYO**: CB; **PVAC**: Pulmonális véna ablációs katéter; **ACT**: aktivált alvadási idő; **MES**: mikroembólus szignál



26. ábra: A MES-számok összehasonlítása különböző ablációs szakaszok szerint a három ablációs csoportban.

Felső rész: A mikroembolus képződés üteme az egyes ablációs szakaszokban. PVAC ablációk során kiugró csúcs látható az energiaközlés alatt, míg CB alkalmazásával egyenletes ütemű MES képződés figyelhető meg a procedura alatt.



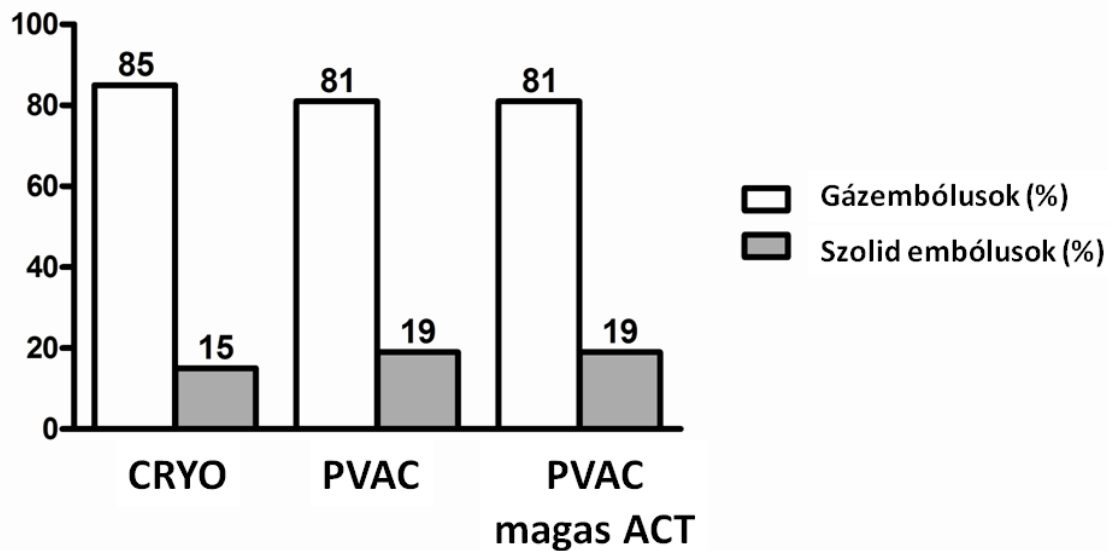
Alsó rész: MES-számok összehasonlítása a három ablációs csoportban. A CB ablációkat tekintve referenciának (piros vonal) az ábra megmutatja, hogy hány-szoros MES-szám növekedés jelentkezett a többi ablációs csoportban a különböző ablációs szakaszok során. Szignifikáns eltérést ott találunk, ahol a konfidencia intervallumok nem metszik a referencia vonalat. **CRYO**: CB; **PVAC**: pulmonális véna ablációs katéter; **ACT**: aktivált alvadási idő; **MES**: mikroembólus szignál

### A PVI alatt keletkező cerebrális mikroembolizáció dinamikája és a MES-ok jellege

A mikroembólusok képződésének ütemét vizsgálva a beavatkozás különböző fázisai során azt találtuk, hogy CB ablációkor egyenletes ütemű volt a MES képződés az egyes ablációs szakaszokban, míg PVAC abláció során a MES-ok jelentős része az energiaközlések során keletkezett (26. ábra felső része). Ennek megfelelően az ablációs szakaszok alatt regisztrált MES-számokban csak az energiaközlés alatt mutatkozott szignifikáns különbség a három ablációs csoport között (26. ábra alsó része).

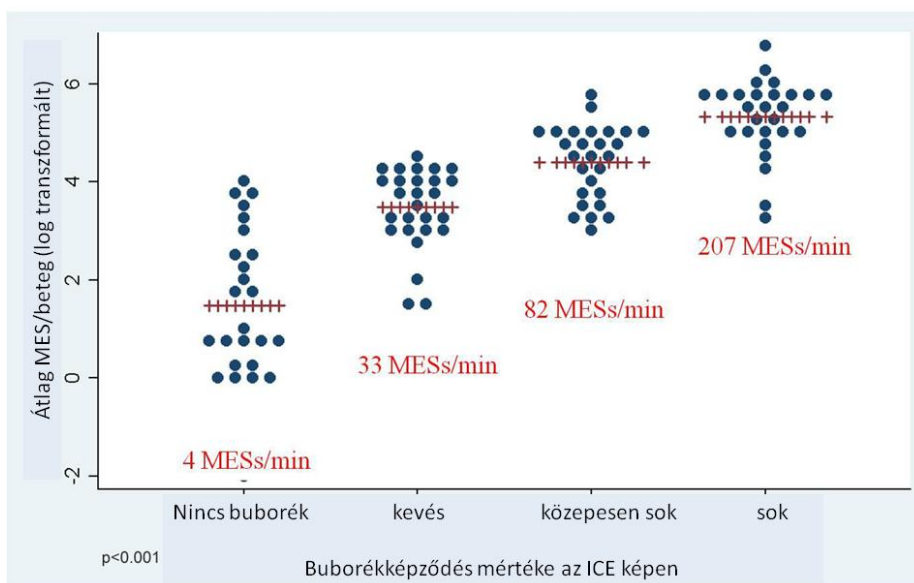
A detektált mikroembólusok szolid illetve gáz arányát a 27. ábra szemlélteti. A mikroembólusok kevesebb, mint 20%-a volt szolid. Ez az arány mindhárom ablációs csoportban, illetve a beavatkozás különböző szakaszaiban egyaránt érvényes volt.

A választott ablációs mód (4:1, 2:1, 1:1) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a MES- számot ( $p>0,05$ ). Azonban az 1. és 10. elektródák szimultán működése önálló prediktornak bizonyult a magasabb MES-száma a PVAC csoportban ( $p=0,036$ ).



27. ábra: Gáz- és szolid embóli aránya a három ablációs csoportban. **CRYO**: CB; **PVAC**: Pulmonális véna ablációs katéter; **ACT**: aktivált alvadási idő

A TCD vizsgálattal regisztrált MES-számok összehasonlítása az ICE-val detektált buborékképződéssel.



28. ábra: ICE – TCD korreláció. **ICE**: Intracardialis echocardiographia; **TCD**: Transcranialis Doppler; **MES**: mikroembolus szignál

A ICE felvételen látott buborékképződés mértéke mindhárom ablációs csoportban szignifikáns korrelációt mutatott a TCD által regisztrált MES-számokkal ( $p < 0,001$ ). Az ICE-n látható buborékképződés szemikvantitatív skálájának megfelelő átlagos MES-számokat a 28. ábra szemlélteti. A vizsgálat során azt is megfigyeltük, hogy buborékképződést csak akkor láttunk az ICE-n, ha egy bizonyos mértékű MES képződés már beindult, tehát a TCD detekció érzékenyebben jelzi a mikroembolizációt. A ritkán jelentkező mikroembolizációt nem lehetett az ICE segítségével megítélni.

#### *Egyéb megfigyelések*

Az ICE monitoron látható kifejezett buborékképződés általában az energiaközlés kezdete után 5-10 secundummal vált láthatóvá. Az első buborékok megjelenését, 5-10 secundummal később szakaszosan kialakuló buborék-konglomerátumok követték. Az energiaközlés befejeztével a buborékképződés fokozatosan csökkent, körülbelül 10-15 másodperc elteltével szűnt meg teljesen. Ez alatt az idő alatt végzett bármilyen katétermanipuláció újabb buborékképződést generált. Nem láttunk viszont eltérést a buborékképződés intenzitásában akkor, ha az energiaközlések alatt lekapcsoltuk a célhőmérsékletet el nem érő elektródákat. Ugyanakkor, ha az energiaközlés alatt a katéter elmozdult, a PV-ba került, hirtelen hőmérsékletnövekedést és szimultán teljesítményesést láttunk (1-2W) egy kiváló szöveti kontaktusnak vagy a vér lecsökkent hűtő hatásának jeleként. Ezzel párhuzamosan kiemelkedően nagyszámú MES képződött, mely miatt ilyenkor azonnal felfüggesztettük az energiaközlést. CB abláció során szintén észleltünk rövid idő alatt kiugró számú MES képződést akkor, amikor a ballont az energiaközlés végén leeresztettük.

#### **IV.2.2. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval**

89 beteg adatait dolgoztuk fel ebben a vizsgálatban. A 15. táblázat tartalmazza betegeink különböző demográfiai és klinikai adatait. Egyetlen paraméter tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget az 5 betegcsoport között.

| Klinikai paraméter<br>Betegszám                    | CB<br>n=13 | PVAC I.<br>n=7 | PVAC II.<br>n=37 | PVAC III.<br>n=18 | nMARQ<br>n=14 | p     |
|----------------------------------------------------|------------|----------------|------------------|-------------------|---------------|-------|
| Átlag életkor (SD) év                              | 57 (15)    | 54 (8)         | 60 (10)          | 55 (12)           | 53 (12)       | 0,372 |
| Férfi, n (%)                                       | 9 (69)     | 6 (85)         | 25 (67,5)        | 12 (67)           | 10 (71)       |       |
| PF típusa                                          |            |                |                  |                   |               |       |
| Paroxizmális PF, n (%)                             | 11(84)     | 6(85)          | 25(67,5)         | 12(67)            | 10(71)        |       |
| Perzisztens PF, n (%)                              | 2(16)      | 1(15)          | 12(32,5)         | 6(33)             | 4(29)         |       |
| Hipertónia, n (%)                                  | 7(53)      | 2(28)          | 28(75)           | 13(72)            | 8(57)         |       |
| Diabétesz, n (%)                                   | 0(0)       | 2(28)          | 3(8)             | 1(5,5)            | 1(7)          |       |
| Átlag BP átmérő, (SD) mm                           | 41(4)      | 40(4)          | 42(3,5)          | 43(6)             | 42(3,7)       | 0,825 |
| Átlag BK EF, (SD) %                                | 55(4)      | 52(8)          | 55(5)            | 54(10)            | 58(5)         | 0,325 |
| Átlag CHADS <sub>2</sub> score                     | 0,62       | 0,71           | 0,92             | 0,83              | 0,64          | 0,491 |
| Átlag CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score | 1,23       | 0,86           | 1,65             | 1,39              | 1,14          | 0,309 |

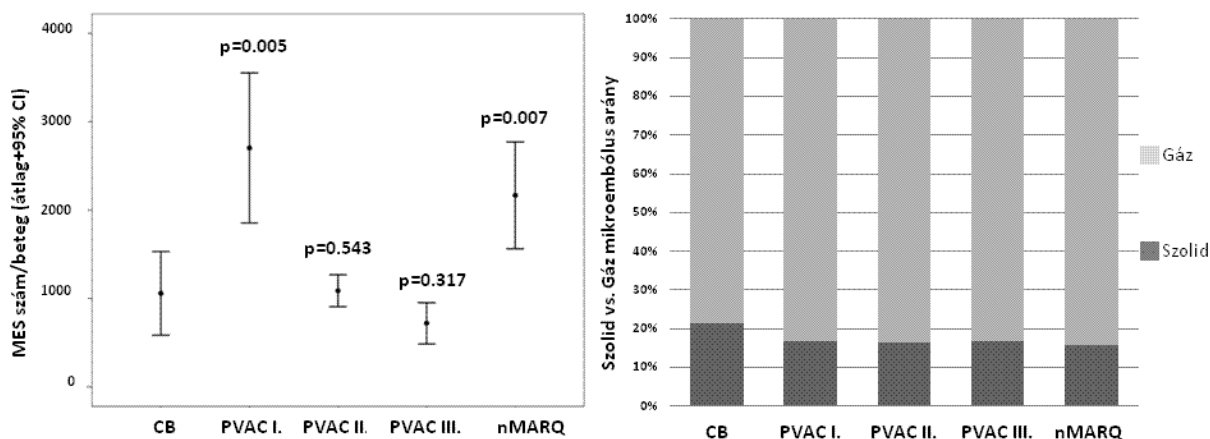
15. táblázat: Általános betegadatok egyszerűsített ablációs technikák mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlítása során. **BP**: bal pitvar; **BK**: bal karma; **CB**: Cryoballon abláció; **EF**: ejekciós frakció; **PF**: pitvarfibrilláció; **nMARQ**: Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéterrel végzett abláció; **PVAC**: Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett abláció

A beavatkozások adatait a 16. táblázat ismerteti. A teljes beavatkozás, a röntgen átvilágítás, az energiaközlés és a bal pitvar idők alapján szignifikáns különbséget találtuk a csoportok között. Mindhárom PVAC csoport esetében 100%-os akut sikert értünk el, míg ez 98% volt CB és az nMARQ ablációk mellett. Klinikai thromboembólia nem fordult elő.

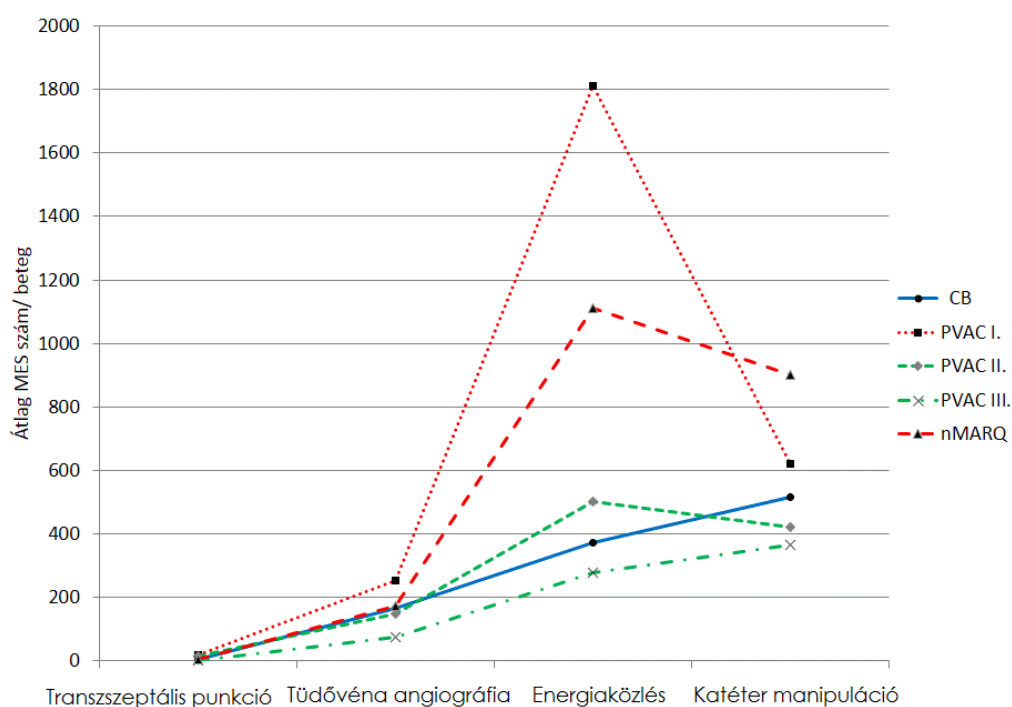
| Paraméter<br>Betegszám                  | CB<br>n=13  | PVAC I.<br>n=7 | PVAC II.<br>n=37 | PVAC III.<br>n=18 | nMARQ<br>n=14 | p      |
|-----------------------------------------|-------------|----------------|------------------|-------------------|---------------|--------|
| Teljes beavatkozás ideje<br>(SD) (min)  | 126 (24)    | 89 (23)        | 88 (16)          | 86(25)            | 108 (25)      | <0,001 |
| Sugáridő<br>(SD) (min)                  | 28,8 (8)    | 17,7 (8,4)     | 21,2 (8,8)       | 16,5 (5,3)        | 21,1 (7,8)    | 0,002  |
| Energiaközlés ideje<br>(SD) (min)       | 34,2 (18,8) | 16 (4,5)       | 14,9 (4,1)       | 12 (2,8)          | 7,7 (3,4)     | <0,001 |
| Bal pitvari idő<br>(SD) (min)           | 80,8 (26)   | 70,4 (22,7)    | 55,4 (15,1)      | 47,2 (13,6)       | 75,9 (27,4)   | <0,001 |
| Intraprocedúrális ACT<br>(s)            | 340         | 380            | 358              | 328               | 317           | 0,148  |
| Akut sikerarány<br>(Izolált PV-k %-ban) | 98          | 100            | 100              | 100               | 98            |        |

16. táblázat: Beavatkozás adatai egyszerűsített ablációs technikák mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlítása során. (Rövidítések mint az előző ábrán)

A legbiztonságosabbnak vélt CB csoportban mért átlagos MES-számhoz viszonyítottuk a másik két technika során mért eredményeket (29. ábra, bal oldali panel). Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ( $p=0.543$ ) és PVAC III. csoport ( $p=0.317$ ) között az átlagos összes MES- számban. Azonban szignifikánsan több összesített MES képződött a PVAC I. ( $p=0.005$ ) és nMARQ csoportban ( $p=0.007$ ). A szolid illetve gáz halamazállapotú MES arány nem különbözött szignifikánsan az 5 csoportban ( $p=0.688$ ). (29. ábra, jobb oldali panel)



29. ábra: Bal oldali panel: Az arteria cerebri mediában detektált átlag MES-szám az 5 különböző ablációs csoportban. A PVAC és nMARQ csoportokban mért átlag MES-számokat a CB csoporthoz viszonyítottuk. Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ( $p=0.543$ ) és PVAC III. csoport ( $p=0.317$ ) között az átlagos összes MES-számban. Szignifikánsan több összesített MES képződött a PVAC I. ( $p=0.005$ ) és nMARQ csoportban ( $p=0.007$ ). Jobb oldali panel: A szolid/gáz mikroembólusok mindaz 5 terápiás csoportban közel 20% szolid-80%gáz arányban oszlottak el. (Rövidítések, mint az előző ábrákon)



30. ábra: A MES- számok össze-hasonlítása a különböző ablációs szakaszok szerint az 5 csoportban. Míg a CB, PVAC II. és III. csoportokban a MES-képződés a teljes bal pitvari idő alatt egyenletes volt, a PVAC I. és nMARQ csoportban az energiaközlésekre koncentrált.

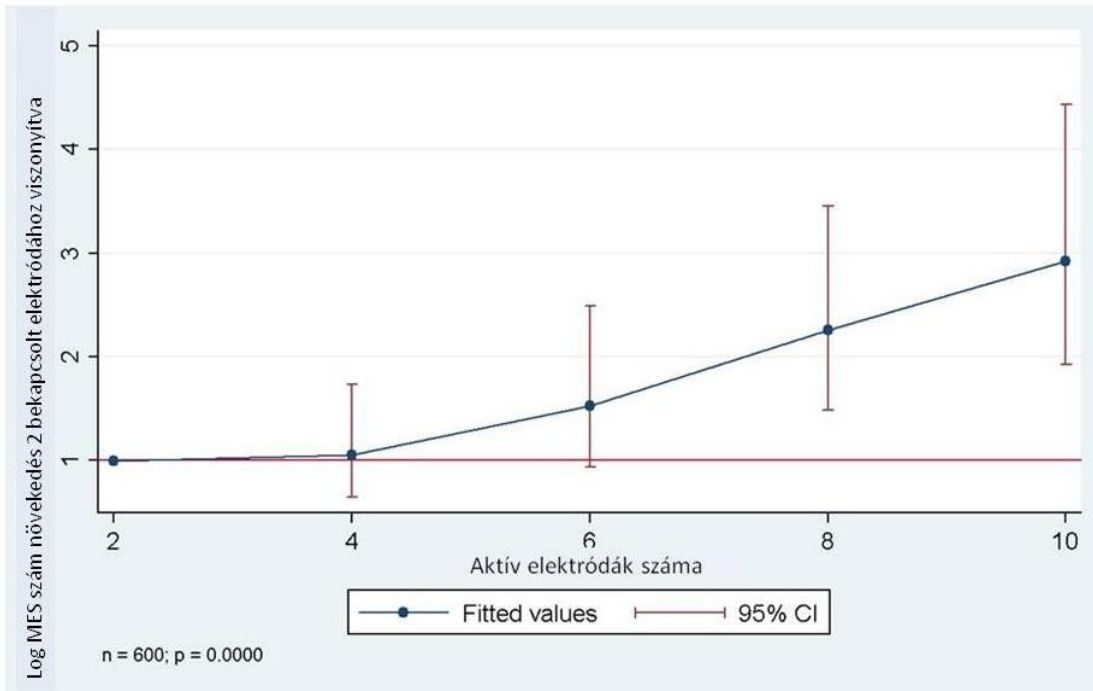
Az átlagos MES-szám eloszlást mutatja be a 30. ábra a beavatkozás különböző szakaszaiban. A CB, PVAC II. és III. csoportban egyenletes ütemű mikroembolus képződés volt megfigyelhető, míg a MES-ok jelentős része a PVAC I. és az nMARQ csoportokban az energiaközlések során keletkezett.

#### IV.2.3. Multipoláris, fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval

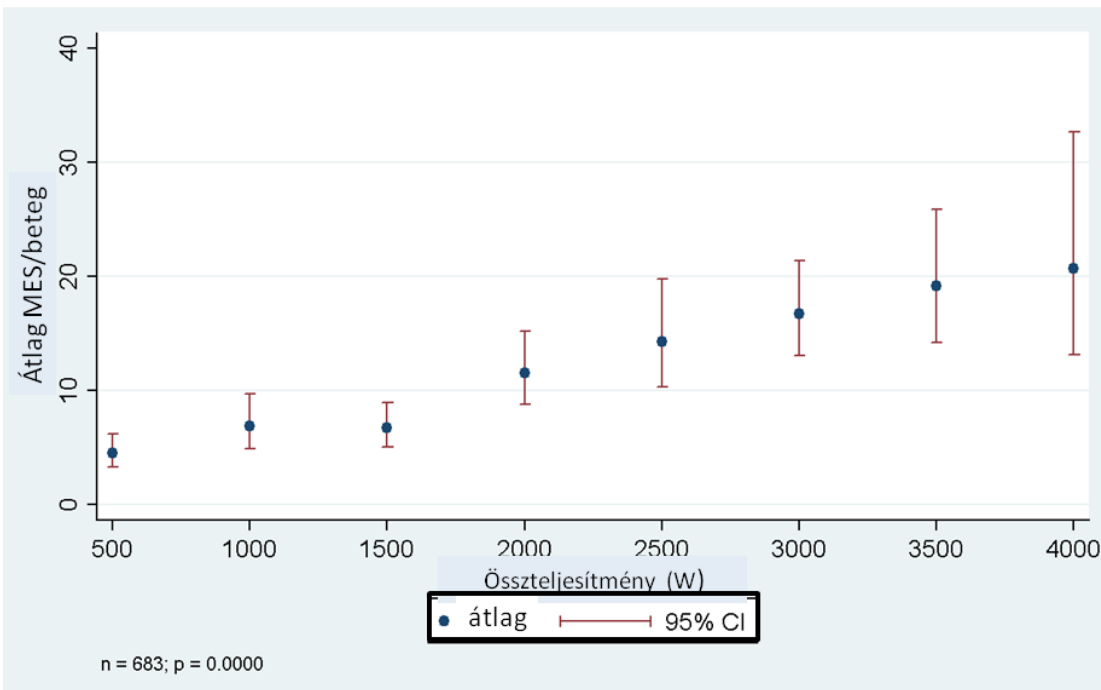
48 beteg összesen 834 PVAC-kel végzett energiaközlésének adatait dolgoztuk fel a vizsgálat során. A beavatkozás napján mért INR minden beteg esetében 2 feletti értéken volt. 6 betegben az INR meghaladta a 3-t, de a 4-t nem érte el. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat során az egyes energiaközlések alatti paraméterek MES-számra gyakorolt hatását akartuk megítélni, nem a teljes beavatkozás alatt regisztrált, hanem az egy energiaközlésre számolt MES-értéket vettük figyelembe.

Az energiaközlések alatt egyidejűleg aktív pólusok számának növelésével párhuzamosan szignifikánsan nőtt a MES-szám is (nem korrigált  $r=0,252$ , regressziós

$p < 0,0001$ ; 31.ábra). Ennek megfelelően a leadott összteljesítmény növekedése is nagyobb MES-számot eredményezett (nem korrigált  $r = 0,340$ , regressziós  $p < 0,0001$ ; 32. ábra).



31. ábra: MES-számok a bekapcsolt elektródák számának függvényében.

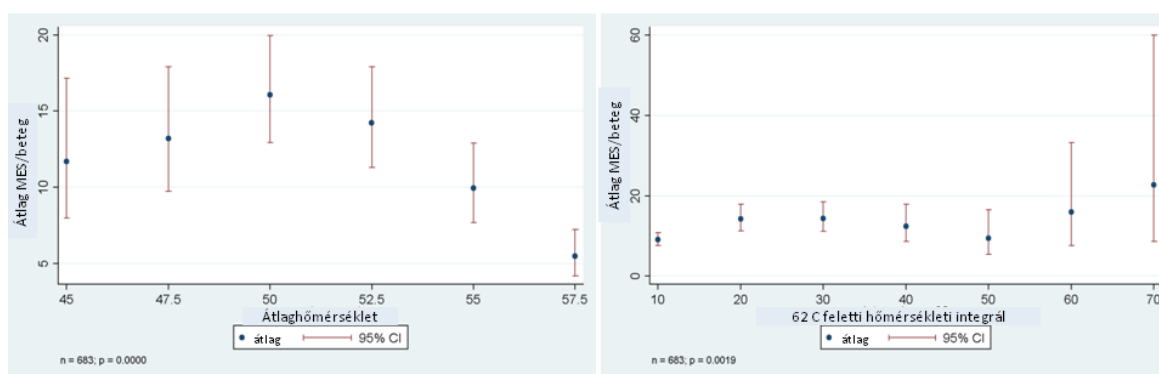


32. ábra: MES-számok az abláció alatti összteljesítmény függvényében.

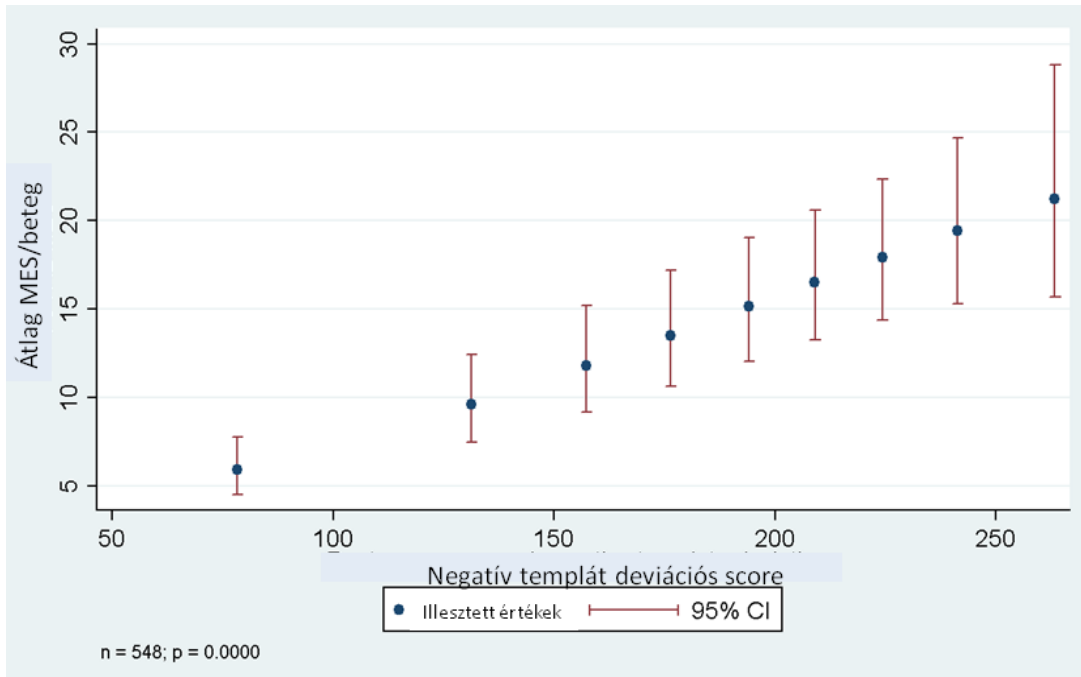
Összesen 285 alkalommal végeztünk egyidejű energiaközlést az E1 és E10 elektródákon. Ezek során mindössze 3 esetben figyeltük meg az impedancia csökkenését 110 Ohm alá, amit a két elektróda közelségéből adódó nem kívánatos interakció jelének tartanak. Ennek ellenére a két elektróda szimultán aktivációja során mért MES-szám szignifikánsan több volt, mint amikor nem végeztünk egyidejű áram leadást (átlag MES/beteg: 36,3 SD:51,4 vs. átlag MES/beteg: 23,8 SD:38,3; nem korrigált  $r=0,160$ , regressziós  $p < 0,0001$ ).

Mind az alacsonyabb, 45-55 °C közötti tartományba eső átlaghőmérsékletek, mind pedig a 62 °C feletti hőmérsékleti túllövés magas MES-számmal társult (nem korrigált  $r=0,257$ , illetve 0,145, regressziós  $p < 0,0001$ ; 33. ábra). Továbbá azon ablációk során láttunk 45-55 °C közötti átlaghőmérsékleteket, ahol gyakori túlhevülés (> 62 °C) jelentkezett.

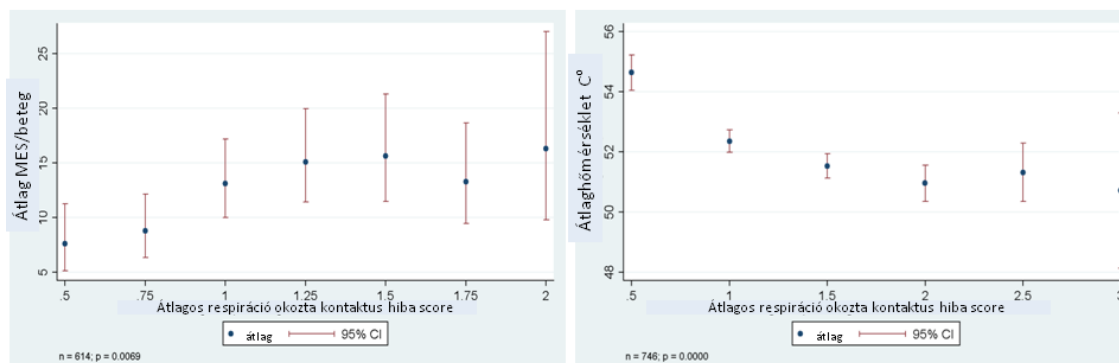
A pozitív templát deviációs score értékek nem mutattak összefüggést a MES-számmal (nem korrigált  $r=0,110$ , regressziós  $p=0,342$ ). Azonban minél kifejezettebb volt a negatív templát deviáció, annál magasabb volt a MES-szám (nem korrigált  $r=0,323$ , regressziós  $p < 0,0001$ ; 34. ábra). Magasabb respiráció okozta kontaktus hiba score értékek szintén magasabb MES-számmal társultak (nem korrigált  $r=0,165$ , regressziós  $p=0,0002$ ; 35. ábra bal oldali panel). Azon ablációk során ahol a respiráció okozta kontaktus hiba score magas volt, az átlaghőmérsékletek alacsony tartományban voltak (nem korrigált  $r=0,389$ , regressziós  $p < 0,0001$ ; 35. ábra jobb oldali panel).



33. ábra: MES-számok a hőmérséklet függvényében. Bal oldalon az átlaghőmérséklettel, jobb oldalon a hőmérsékleti túllövésekkel való összefüggés látható.



34. ábra: Negatív templát deviációs score összefüggése a MES-számmal (magyarázat a szövegben).



35. ábra: A respiráció okozta kontaktus hiba score összefüggése a MES-számmal és az átlaghőmérséklettel (magyarázat a szövegben).

Nem találtunk szignifikáns különbséget a MES-számban a különböző bipoláris:unipoláris ablációs módok esetén: átlag MES/beteg: 26,7 SD:43,6, 28,2 SD:44,3 és 25,2 SD:28,37 a 4:1, 2:1 illetve 1:1 ablációs módban végzett energiaközlések alatt (nem korrigált  $r=0,051$ , regressziós  $p=0,35$ ).

#### IV.2.4. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt

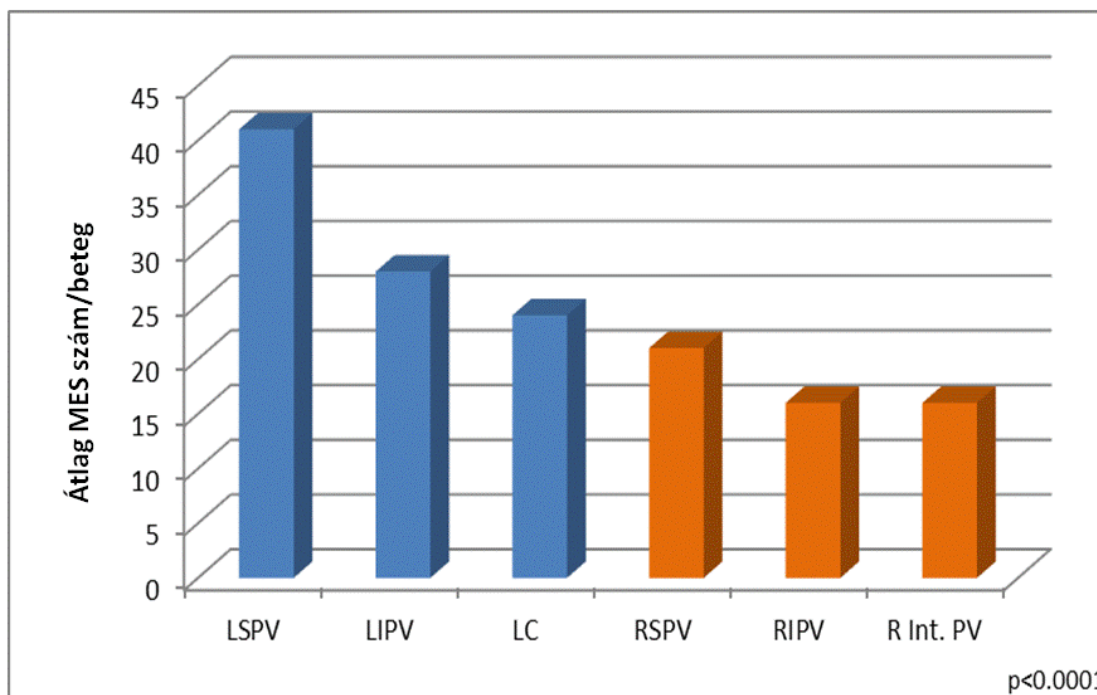
A 48 pulmonális véna izoláció céljából végzett PVAC abláción átesett beteg klinikai paramétereit a 17. táblázat tartalmazza.

| Klinikai paraméter                                      |            |
|---------------------------------------------------------|------------|
| Betegszám (n)                                           | 48         |
| Átlag életkor (SD) év                                   | 60 (10,6)  |
| Férfi (n) : Nő (n)                                      | 31:17      |
| Hipertónia n(%)                                         | 37 (77)    |
| Diabétesz n(%)                                          | 5 (10)     |
| Korábbi Stroke/TIA n(%)                                 | 2 (4)      |
| Átlag CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc score (SD) | 1,7 (1,1)  |
| Átlag BP átmérő (SD) mm                                 | 41,8 (4,2) |
| Átlag BK EF(SD)                                         | 56,4 (4,5) |

17. táblázat: Általános betegadatok az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembólus-számra gyakorolt hatásának vizsgálata során. **BP**: bal pitvar; **BK EF**: bal kamrai ejekciós frakció

Összesen 730 energiaközlés adatait dolgoztuk fel. Ebből 410 energiaközlés a bal oldali PV-k szájadékában történt: 204 a bal felső (LSPV), 174 a bal alsó (LIPV), és 32 bal közös szájadékkal nyíló (LC) PV-ban. Nem találtunk egy bal intermedier ágat sem. 320 applikáció volt a jobb oldali PV-k ostiumában: 188 a jobb felső (RSPV), 131 a jobb alsó (RIPV) és 1 egy jobb oldali intermedier ágban (R Int. PV). Jobb oldalon nem volt közös szájadék. Az energiaközlésenkénti átlagos összesített MES-számot az egyes tüdővénákban a 36. ábrán szemléltetjük.

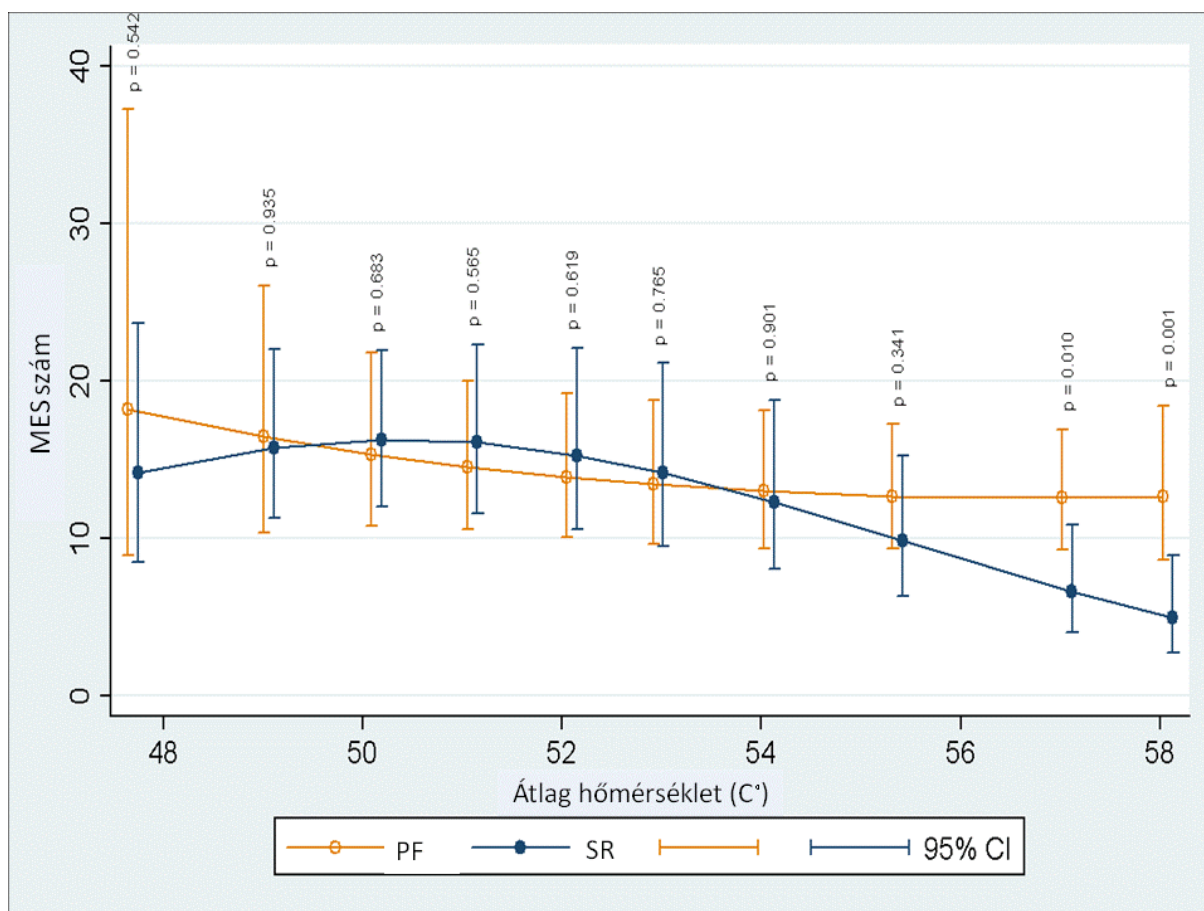
Szignifikánsan magasabb volt a MES-szám a bal oldali PV-k ablációjakor, mint a jobb oldaliak esetén (bal oldali átlag MES-szám: 34,5 SD:48,8 vs. jobb oldali átlag MES-szám: 19,5 SD:33,6;  $p < 0,0001$ ). Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a felső és az alsó tüdővénák között (átlag MES-szám: 31,7 SD:47,1 vs. 23,5 SD:39,6; adjusted  $p = 0,159$ ). Továbbá az átlag hőmérsékletben és teljesítményben sem találtunk különbséget a bal és jobb tüdővénák összehasonlításakor. Az átlaghőmérséklet és az összes leadott energia függvényében végzett számítások alapján is a bal oldali vénák ablációja eredményezte a szignifikánsan több MES keletkezését.



36. ábra: Átlagos mikroembólus-szám/beteg a különböző tüdővéna ablációjakor. A bal oldali tüdővéna ablációja alatt szignifikánsan több mikroembólus képződött. **MES**: mikroembólus szignál; **LSPV**: bal felső tüdővéna (left superior pulmonary vein); **LIPV**: bal alsó tüdővéna (left inferior pulmonary vein); **LC**: bal közös szájédék (left common); **RSPV**: jobb felső tüdővéna (right superior pulmonary vein); **RIPV**: jobb alsó tüdővéna (right inferior pulmonary vein); **R Int. PV**: jobb intermediér ág

PF-ban szignifikánsan magasabb hőmérsékletet és szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mértünk, mint SR-ban. (52,8 SD:3,5 °C PF alatti energiaközlések alatt vs. 51,3 SD:3,3 °C SR-ban;  $p<0,0001$ ) (5,6 SD:1,6 W PF-ben vs. 6,2 SD:1,4 W SR-ban, unadjusted  $p<0.0001$ , robust unadjusted  $p=0.0499$ ).

A MES-szám és a szívritmus közötti kapcsolat az energiaközlések alatt elért hőmérséklettől függött: amíg az 56 °C alatt maradt, nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES- számban, azonban szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban, hogy ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett (37. ábra).



37. ábra: Mikroembólus szám a szívritmus és az átlag hőmérséklet függvényében energiaközlés alatt. Az 56 °C alatt végzett ablációk során nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES-számban. Ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban.

#### IV.3. Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

Intézetünkben 2004 szeptembere és 2009 májusa között 184 betegen végeztünk egy- vagy kétüregű ICD implantáció; közülük 52 esetben tartós mKT-t követően. Ezen betegeket vontuk be a vizsgálatba (41 férfi; életkor 28-85 év, átlag  $63,7 \pm 10,1$ ). A KT minden esetben strukturális szívbetegség (leggyakrabban ischaemiás szívbetegség) talaján alakult ki. A minta demográfiai adatai a 18. táblázatban láthatók.

|                                                                  |                 |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Férfi (%)</b>                                                 | 41/52 (79 %)    |
| <b>Életkor (átlag<math>\pm</math>SD, évek)</b>                   | 63,7 $\pm$ 10,1 |
| <b>Etiológia</b>                                                 |                 |
| <b>ISZB</b>                                                      | 35/52 (67,3%)   |
| <b>Nem-isch. DCM</b>                                             | 16/52 (30,8%)   |
| <b>ARVD</b>                                                      | 1/52 (1,9%)     |
| <b>Hipertónia</b>                                                | 33/52 (63,5%)   |
| <b>BK EF (átlag<math>\pm</math>SD, %)</b>                        | 38 $\pm$ 9,2    |
| <b>NYHA</b>                                                      |                 |
| <b>I-II</b>                                                      | 43/52 (83%)     |
| <b>III-IV</b>                                                    | 9/52 (17,3%)    |
| <b>Együregű ICD</b>                                              | 42/52 (80,8%)   |
| <b>Index aritmia ciklushossz (átlag<math>\pm</math>SD, msec)</b> | 320 $\pm$ 52,2  |

18. táblázat: Betegeink demográfiai és klinikai adatai.

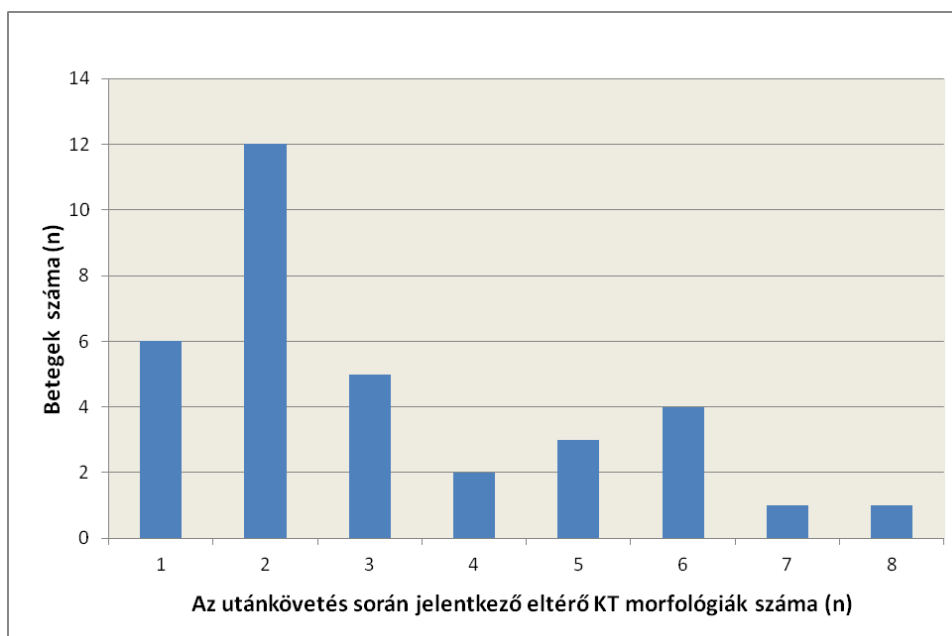
#### *Az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódok*

Az utánkövetés (átlag: 30,3 $\pm$ 12,3 hónap) alatt 41 betegnél jelentkezett összesen 1637 monomorf KT esemény, azonban az ICD korlátozott memóriakapacitása miatt 833 esetben állt rendelkezésre az epizódhoz tartozó intracardiális elektrogram. Vizsgálatunkban ez a 833 epizód került elemzésre. Az index aritmia átlagos ciklushossza 320 $\pm$ 52,2 msec volt, míg az utánkövetés során spontán jelentkező KT események esetében ez 320 $\pm$ 62,3 msec-nak adódott. Huszonhat (50,0%) beteg esetében figyeltünk meg az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódot: 13 betegnél hosszabb, 4 betegnél rövidebb, 9 betegnél mind hosszabb mind rövidebb KT ciklushossz előfordult.

Azon betegeinknél (n=34), akiken egynél több KT-t regisztráltunk az utánkövetés során, a KT-k morfológiát is elemeztük (19. táblázat). Betegenként az átlagos KT epizódszám 24,5 $\pm$ 20,7 volt, és betegenként 3,2 $\pm$ 2,0 morfológia fordult elő; kettő vagy annál többféle morfológiát 28 betegen (82,4%) regisztráltunk. Egy betegünk esetében az utánkövetés során 8 különböző morfológiát rögzítettünk. (38. ábra).

|                             | 1 morfológia | 2 morfológia | >3 morfológia | p  |
|-----------------------------|--------------|--------------|---------------|----|
| <b>Betegszám</b>            | 6            | 12           | 16            | NS |
| <b>Követési idő (hónap)</b> | 35,7±13,4    | 36,1±10,8    | 26,4±10,5     | NS |
| <b>mKT epizódok száma</b>   | 960          | 260          | 470           | NS |
| <b>Etiológia</b>            |              |              |               |    |
| <b>CAD</b>                  | 5 (83%)      | 8 (67%)      | 9 (56%)       |    |
| <b>Nem isch.</b>            | -            | 4 (33%)      | 7 (44%)       |    |
| <b>ARVD</b>                 | 1(17%)       | -            | -             |    |
| <b>BK ESD (mm)</b>          | 46,4±7,5     | 44,6±11,7    | 41,8±9,2      | NS |
| <b>BK EDD (mm)</b>          | 61,8±6,7     | 61,1±8,8     | 56,3±7,7      | NS |
| <b>BK EF (%)</b>            | 39,6±11,1    | 40,3±8,6     | 39,8±9,7      | NS |
| <b>Beta-block (%)</b>       | 100          | 100          | 100           | NS |
| <b>Amiodarone(%)</b>        | 14,2         | 50           | 43,7          | NS |

19. táblázat: Klinikai változók az utánkövetés alatt többszörös KT előfordulást mutató betegeken a morfológiai változékonyság függvényében.



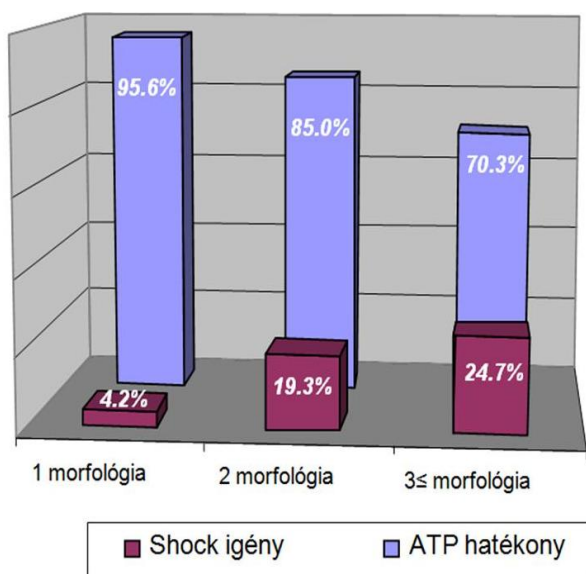
38. ábra: Eltérő KT morfológiák előfordulása a 34 betegen.

Minden beteg részesült béta-blokkoló terápiában az utánkövetése során, közülük 18-an amiodaronet is szedtek, mely potenciálisan módosíthatta a kapott eredményeket, emiatt ilyen bontásban is elemeztük adatainkat. Az amiodarone terápiában részesülő betegek esetében a KT események átlagos ciklushossza szignifikánsan hosszabb volt a pusztán béta

blokkolót szedő betegekével összehasonlítva ( $333,3 \pm 65,0$  msec vs.  $309,3 \pm 59,4$  msec,  $p=0.036$ ), és részben ennek következtében az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódok is gyakrabban fordultak elő ( $72,2\%$  vs.  $52,2\%$ ). A betegenként megfigyelt KT morfológiák száma hasonló volt az amiodaronet ( $3,1/\text{beteg}$ ) és a béta blokkolót szedő betegeken ( $3,2/\text{beteg}$ ).

A morfológiai változékonyság befolyása az ATP hatékonyságára és az ICD sokkok gyakoriságára

A vizsgált 833 KT esemény közül 780 esetben az ICD a ritmuszavart elsőként ATP leadásával próbálta megszüntetni, a többi 53 epizód során sokk terápiával, többnyire a rövid ciklushossz miatt. Az ATP az esetek  $78,2\%$ -ában ( $610/780$ ) sikeresen terminálta a KT-t. Az ATP-re reagáló KT epizódok átlagos ciklushossza ( $346,1 \pm 48,2$  msec) hosszabb volt, mint azoké, amelyekben az ATP sikertelen volt ( $333,9 \pm 54,0$  msec;  $p < 0,006$ ). Azokban a betegeken, akiken többféle KT morfológia fordult elő az utánkövetés során, az ATP hatékonysága a morfológiák számának növekedésével csökkent: 1, 2 és 3 morfológia esetén az ATP  $95,6$ ,  $85,0$  és  $70,3\%$ -ban volt hatékony ( $p < 0,0001$ ; 39. ábra), annak ellenére, hogy klinikai jellemzőkben a 3 csoport között nem volt különbség (19. táblázat). Az ATP csökkenő hatékonyságával párhuzamosan szignifikánsan növekedett a sokk-kal kezelt epizódok aránya ( $4,2\%$ ,  $19,3\%$  és  $24,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Az életminőségi szempontból kritikusnak tartott 5 vagy több sokk előfordulása is összefüggött a KT morfológiák számával ( $0$ ,  $41,6$  és  $51,2\%$  volt 1, 2 és 3 KT morfológia esetén,  $p < 0,0001$ ), akárcsak az ATP hatására kialakuló KT akceleráció incidencia ( $1\%$ ,  $3,2\%$  és  $8,1\%$ ;  $p=0,0035$ ).



39. ábra: Az ATP hatékonysága a KT morfológiai változékonyságának függvényében. Amennyiben az utánkövetés során több KT morfológia jelentkezik, az ATP hatékonysága csökken, a leadott ICD sokkok gyakorisága növekszik.

#### IV.4. A Seattle Heart Failure Model prediktív értéke reszinkronizáció után

A vizsgálatba bevont 427 beteg 56,2%-a (240/427) részesült biventriculáris pacemaker és 43,8%-a (187/427) biventriculáris defibrillátor implantációban (20. Táblázat). A betegek szívelégtelenség bázisterápiáját az eszköz implantációját megelőzően optimalizáltuk: közel 90%-uk szedett béta blokkolót és ACE-gátló/ARB szert, több mint 60% részesült aldoszteron antagonistá terápiában. Az átlagos utánkövetési idő 24,7 (IQR: 7,4-40,9) hónap volt. A betegek 36,0%-a (154/427) nem felelt meg a klasszikus CRT indikációs kritériumoknak: 79,2%-uk (122/154) NYHA I-II funkcionális stádiumban volt, míg 20,8%-uk (32/154) esetében a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölötti (medián BK EF: 38%, IQR: 36-40).

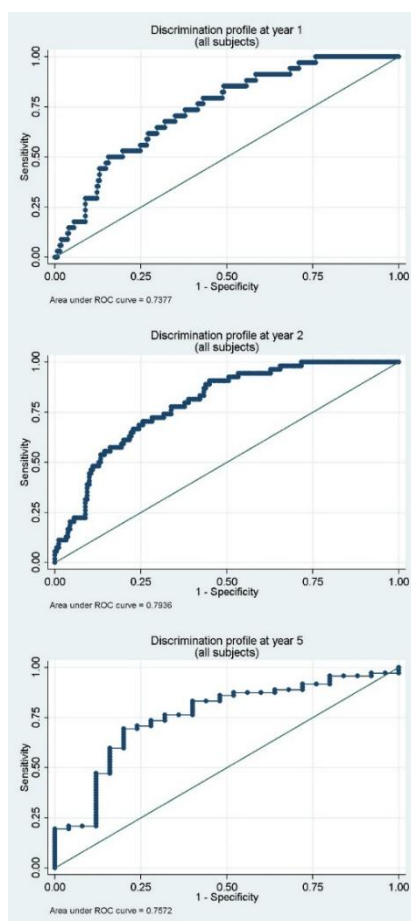
| Változó                            | Eredmény             |
|------------------------------------|----------------------|
| <b>n</b>                           | 427                  |
| <b>Életkor (évek)</b>              | 61.6 ( $\pm 11,1$ )  |
| <b>Férfi</b>                       | 313 (73,3%)          |
| <b>NYHA</b>                        |                      |
| <b>I.</b>                          | 26                   |
| <b>II.</b>                         | 96                   |
| <b>III.</b>                        | 224                  |
| <b>IV.</b>                         | 82                   |
| <b>ISZB</b>                        | 190 (44,5%)          |
| <b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)</b> | 127,4 ( $\pm 18,8$ ) |
| <b>QRS szélesség ( msec)</b>       | 163,0 ( $\pm 31,7$ ) |
| <b>BK EF (%)</b>                   | 26,9 ( $\pm 6,2$ )   |
| <b>ICD (CRT-D)</b>                 | 187 (43,8%)          |
| <b>Primer prevenció</b>            | 136 (72,7%)          |
| <b>Szekunder prevenció</b>         | 52 (27,3%)           |
| <b>Gyógyszerelés</b>               |                      |
| <b>ACE-G</b>                       | 338 (79,2%)          |
| <b>ARB</b>                         | 35 (8,2%)            |
| <b>Béta-blokkoló</b>               | 379 (88,8%)          |
| <b>Aldoszteron antagonist</b>      | 277 (64,9%)          |
| <b>Kacsiuretikum (mg)</b>          | 27,2 ( $\pm 33,3$ )  |
| <b>HCTZ (mg)</b>                   | 5,7 ( $\pm 12,7$ )   |
| <b>Statin</b>                      | 214 (50,1%)          |
| <b>Allopurinol</b>                 | 60 (14,1%)           |
| <b>Laborvizsgálatok</b>            |                      |
| <b>Nátrium (mmol/l)</b>            | 143,2 ( $\pm 4,2$ )  |
| <b>Összkoleszterin (mmol/l)</b>    | 4,6 ( $\pm 1,3$ )    |
| <b>Szérum kreatinin (umol/l)</b>   | 98,3 ( $\pm 33,3$ )  |
| <b>Szérum urea (mmol/l)</b>        | 8,6 ( $\pm 4,0$ )    |
| <b>GFR</b>                         | 68,2 ( $\pm 22,0$ )  |
| <b>Hemoglobin (g/l)</b>            | 138,8 ( $\pm 16,3$ ) |
| <b>Limfocita (%)</b>               | 23,5 ( $\pm 7,7$ )   |
| <b>CRP (mmol/l)</b>                | 10,6( $\pm 21,2$ )   |

20. táblázat: Klinikai és demográfiai változók a vizsgált betegpopulációban.

#### Az SHFM kalibrációjának és diszkriminációjának vizsgálata

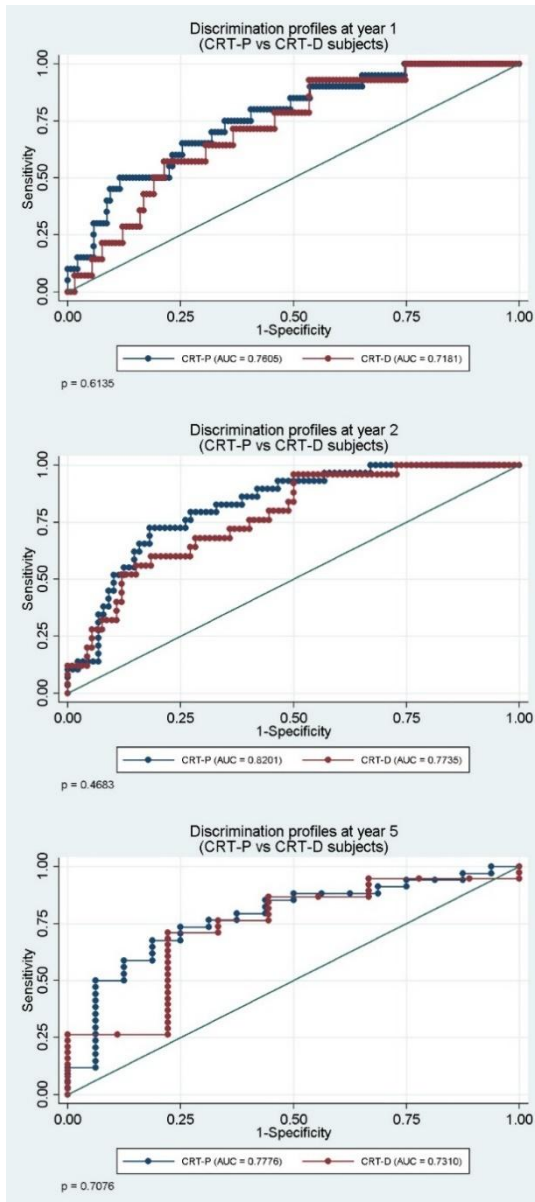
Az utánkövetési időszak alatt összesen 72 beteg halt meg, a kumulatív mortalitás (72/427) 16.9%-nak adódott (34/303, 54/234, and 72/97 1, 2, és 5 évnél). A teljes betegkohorsz és az egyes alcsoportok tekintetében az elvégzett Hosmer-Lemeshow tesztek a modell megfelelő kalibrációját igazolták: az SHFM által jósolt és a megfigyelt halálozási ütem nem tért el egymástól szignifikánsan. A modell diszkriminációját illetően a Seattle Heart Failure Score kellő pontosságot biztosított a kimenetel meghatározása szempontjából: az AUC

értéke 1 évnél: 0,7377 (95%CI 0,6575;0,8179), 2 évnél: 0,7936 (95%CI 0,7317;0,8556) és 5 évnél 0,7572 (95%CI 0,6455;0,8689) volt (40. ábra).



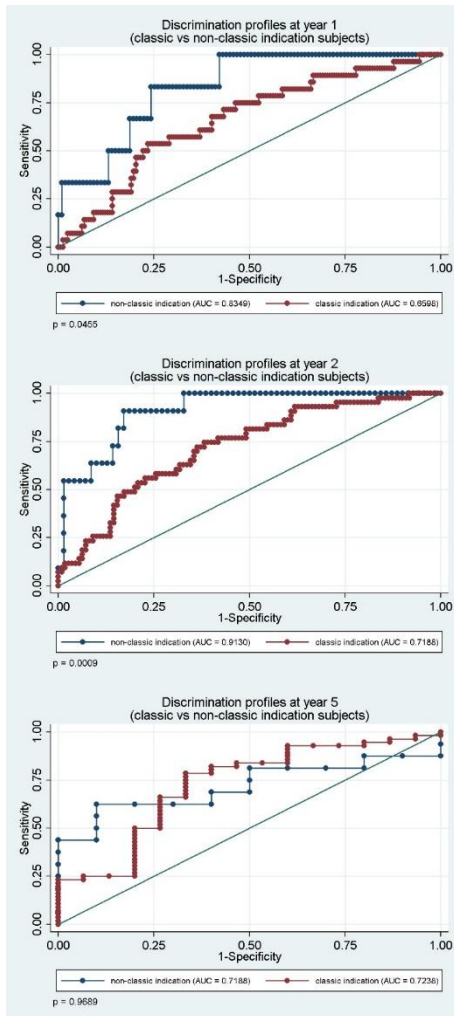
40. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a teljes betegpopulációban 1,2 és 5 évnél.

A biventrikuláris pacemaker vagy ICD implantáción átesett betegeket összehasonlítva a modell prediktív értéke hasonló volt a két csoportban: az AUC értékek a CRT-P vs. CRT-D kohorszban 0,7605 (95%CI 0,6531;0,8679) vs. 0,7181 (95%CI 0,5934;0,8428),  $p = 0,614$ ; 0,8201 (95%CI 0,7386;0,9016) vs. 0,7735 (95%CI 0,6727; 0,8697),  $p = 0,468$ ; and 0,7776 (95%CI 0,6374;0,9178) vs. 0,7310 (95%CI 0,5320;0,9299),  $p = 0,708$  volt 1, 2, és 5 évnél (41. ábra).



41. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a biventrikuláris pacemakerrel és biventrikuláris ICD-vel élő betegek összehasonlításában 1,2, és 5 évnél

A modell diszkriminációját a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikációval rendelkező alcsoportoknál összehasonlítva egyértelműen jobb diszkriminációt figyeltünk meg a nem-klasszikus indikációjú csoportban, ami 2 évnél statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult: a ROC AUC értékek 0,6598 (95%CI 0,5532;0,7665) vs. 0,8349 (95%CI 0,7005;0,9693),  $p=0,045$ ; 0,7188 (95%CI 0,6313;0,8064) vs. 0,9130 (95%CI 0,8396;0,9864),  $p<0,001$ ; és 0,7238 (95%CI 0,5689;0,8786) vs. 0,7188 (95%CI 0,5167;0,9207),  $p=0,969$  voltak 1, 2 és 5 évnél (42. ábra).



42. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikáció alapján implantációra kerülő betegek összehasonlításában 1,2, és 5 évnél.

### A modell prediktív értékének javítása addicionális paraméterek alkalmazásával

Számos, az SHFM-ben eredetileg nem szereplő, azonban a mortalitást ismertén befolyásoló paramétert (szérum urea, szérum kreatinin, GFR, diabetes mellitus, a bal kamrai elektróda pozíciója, és bal kamrai üregi átmérők) vizsgáltunk milyen mértékben képesek javítani a modell prediktív értékét. A fent felsoroltak közül önmagában egyik paraméter hozzáadása sem javította szignifikánsan a modell prediktív erejét, azonban a végdiasztolés bal kamrai átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciója együttesen már képes volt a diszkrimináció javítására 2 évnél, de hosszabb távon ez a hatás már nem volt megfigyelhető (21. táblázat).

|                                | 1 év                   | 2 év                   | 5 év                   |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>SHFM</b>                    | 0,7377 (0,6575;0,8179) | 0,7936 (0,7317;0,8556) | 0,7572 (0,6455;0,8689) |
| <b>SHFM + diabetes</b>         | 0,7447 (0,6647;0,8247) | 0,7948 (0,7330;0,8565) | 0,7583 (0,6408;0,8758) |
| <b>SHFM + Ds</b>               | 0,7829 (0,7107;0,8549) | 0,8078 (0,7487;0,8670) | 0,7572 (0,6470;0,8674) |
| <b>SHFM + Dd</b>               | 0,7934 (0,7202;0,8665) | 0,8119 (0,7523;0,8715) | 0,7622 (0,6521;0,8723) |
| <b>SHFM + BK elektróda</b>     | 0,7681 (0,6903;0,8459) | 0,8013 (0,7380;0,8650) | 0,7669 (0,6600;0,8737) |
| <b>SHFM + urea</b>             | 0,7555 (0,6793;0,8317) | 0,8032 (0,7424;0,8640) | 0,7517 (0,6394;0,8639) |
| <b>SHFM + kreatinin</b>        | 0,7422 (0,6640;0,8203) | 0,7976 (0,7364;0,8588) | 0,7550 (0,6395;0,8705) |
| <b>SHFM + GFR</b>              | 0,7590 (0,6849;0,8331) | 0,7994 (0,7384;0,8603) | 0,7594 (0,6485;0,8703) |
| <b>SHFM + Dd, BK elektróda</b> | 0,8069 (0,7341;0,8797) | 0,8202 (0,7580;0,8823) | 0,7754 (0,6702;0,8807) |

21. táblázat: A SHFM diszkriminációs profiljának ROC AUC értékei (95%-os konfidencia intervallum) a modellben eredetileg nem szereplő paraméterekkel történő kibővítést követően 1, 2 és 5 évnél.

## V. Megbeszélés

### V.1. Egyszerűsített PF abláció beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának értékelése

Az elmúlt 10 év robbanásszerű fejlődést hozott a SR megtartását célzó, „kuratív” katéteres beavatkozások terén. Az iparilag fejlett országok szívelektrofiziológiai laboratóriumaiban, így hazánkban is, a PF vált a katéterablációk leggyakoribb indikációs célpontjává (117). A számbeli növekedésen túl szembetűnő az ablációs technikák változatossága is, ami jelzi, hogy a minden szempontból optimális módszert még nem sikerült megtalálni. A legtöbb centrumban jelenleg hűtött fejű katéterrel, elektroanatómiai térképező rendszer vezérlésével fokális, pontról pontra kialakított léziókat hoznak létre a PV antrum körül. A másfél évtizedes tapasztalat ellenére még sok a bizonytalanság a hatékony ablációs stratégiát illetően is. Vannak elkötelezett hívei az autonóm modulációnak a PV szájadékok közelében elhelyezkedő vagus ganglionok roncsolása útján, mások a bal pitvarban, elősorban annak hátsó falán fellelhető alacsony amplitudójú, magas frekvenciájú, lokális „CAFE” elektrogramok (complex fractionated atrial electrogram) kiirtását tartják fontosnak, vagy hosszú ablációs vonalak kialakítását a bal pitvar tetején (roof vonal), a mitrális isthmuson (valamelyik PV szájadék és a mitrális gyűrű között), esetleg a hátsó pitvarfal teljes egészének négyzet alakban történő izolálását a sebészi „box” lézióhoz hasonlóan. Ugyancsak vannak szószólói a biatriális, jobb pitvarra is kiterjesztett ablációnak különösen perzisztáló vagy hosszan perzisztáló PF esetén (118, 119). Ebben a koncepcionális „zűrzavarban” az egyedül biztosnak tűnő és a többség által elfogadott arany szabály, hogy bármilyen PF esetén a katéteres beavatkozás elmaradhatatlan eleme valamennyi PV szájadék tartós elektromos izolálása akár önmagában, akár az említett kiegészítő ablációkkal. Bár napjainkra óriási mennyiségű irodalmi adat halmozódott fel a PV izolációs technikára vonatkozóan, ennek a lászólag egyszerű, szinte anatómiai ablációnak több fontos problémája nem megoldott:

1. A PV izolációt nem sikerült gyors, biztonságosan elvégezhető módszerré fejleszteni, olyanná, amit rövid beavatkozási és átvilágítási idővel a világ sok centrumában képesek hasonló eredménnyel elvégezni.

2. Az eredményt döntően befolyásolja, hogy az operátor mennyire gyakorlott a PVI-ban, a pontról pontra módszerrel elsősorban a beavatkozásokat ezres nagyságrendben végző centrumok képesek kielégítő biztonságossági mutatókat és siker arányt felmutatni. Eközben nyilvánvaló, hogy a betegek nagy számából adódó igényt csak jelentős számú, megfelelő színvonalon dolgozó intervencionális elektrofiziológiai laboratórium lehet képes kielégíteni.
3. Tartós elektromos PV izolációt a jelenlegi módszerekkel gyakran nem sikerül elérni. A betegek nem csekély hányadában a PF az ablációt követően visszatér, aminek hátterében csaknem minden esetben kimutatható legalább egy, de általában több, akutan sikerrel izolált véna elektromos vezetésének visszatérése, rekonnekciója.

A „single shot” koncepció, az egyszerűsített katéter technológia ezekre a kihívásokra kínál megoldást olyan eszközökkel, amelyek egyszeri pozicionálás után a véna szájadék teljes körükre mentén képesek léziót kialakítani ez által gyorsabbá és technikailag egyszerűbbé, könnyebben elsajátíthatóvá teszik a beavatkozást.

A fagyasztó ballon megjelenése két szempontból is fontos újdonságot jelentett a korábbi módszerekhez képest. A felfújható ballon, amit vezetődrót segít a megfelelő PV szájadékban pozicionálni, egyben stabilizálni, a tervezők várakozása szerint egyszerűbbé és biztonságosabbá teszi az ablációt, különösen a kevésbé tapasztalt operátorok számára, mivel a vénába vezetett drót folyamatos anatómiai jelzőként is szolgál, minimalizálja a tévesen másik vénában, vagy akár a fülcsében történő abláció lehetőségét. A másik lényeges különbség a RF ablációkhoz képest magának a fagyasztásnak, a cryoenergiának a transzkatóteres felhasználása. Az aritmia sebészetben már évtizedek óta használt fagyasztó toll (cryoprobe) bizonyította alkalmasságát, sőt a leginkább „szövet barát” és biztonságos ablációs energiának tartják, ami a RF áramnál kevésbé trombogén léziót hoz létre és a szöveti ruptura veszélye is kisebb.

A CB hazai felhasználása kapcsán Földesi és mtsai (120) közölték 3 esetüket, nagyobb beteg kohorszon szerzett tapasztalatokról elsőként munkacsoportunk számolt be. Az egymást követő első 55 beteg kezelése során elért eredményeinket nemzetközi adatokkal történő összehasonlításban a 22. táblázat tartalmazza. Az akut végpontnak tekintett teljes pulmonális véna izolációt betegeink mintegy kétharmadában értük el úgy, hogy mindössze egyetlen

ballont használtunk. Az idézett szerzők közül hozzánk hasonlóan kizárólag a nagyobb méretű, 28 mm-es ballont csak Chun és mtsai (36) használták, amivel teljes izolációt betegek 93 %-ában tudtak elérni, a miénknél átlagosan több mint 1 órával hosszabb, számos nagyon hasznos technikai újítást is felvonultató beavatkozások során. A többi szerző a betegek jelentős részében kétféle ballon méret és fokális cryo-katéter használatával ért el magas izolációs arányt, a csak egy ballon méret alkalmazásával elért eredmények a miénkhez hasonlóak voltak (ld. 4. táblázat szövegmagyarázatokkal). A beavatkozási és fluoroszkópiás idők ez utóbbi közlésekben is jelentősen meghaladják az általunk mért időket, a ráfordítási többletköltségek a többszörös katéter felhasználás miatt ugyancsak nem elhanyagolhatóak. Az irodalmi adatokkal összhangban leggyakoribb szövődményünk a jobb oldali rekeszbénulás volt, ami általában a CB ablációkhoz kapcsolódó probléma (fokális fagyasztásnál is előfordul), szerencsére az eddigi tapasztalatok szerint idővel csaknem mindig visszatér a rekeszideg működése.

A betegeink fél éves utánkövetése során tapasztalt aritmiamentesség aránya lényegesen nem marad el mások eredményeitől (22. táblázat), annak ellenére, hogy teljes izolációt csak betegeink mintegy kétharmadában sikerült elérni. Nem megkérdőjelezhető a minél teljesebb izoláció fontossága, ugyanakkor némileg csalódást keltő a viszonylag magas aritmia rekurrencia az akutan teljes izoláció után is paroxysmális PF-ban szenvedő betegeinken (19-ből 8 beteg). Másokéval összhangban saját eredményeink is arra utalnak, hogy a bal pitvar-pulmonális véna közötti elektromos vezetés visszatérése akutan sikeres CB izolálás után sem ritka. Általánosnak tűnő tapasztalat az is, hogy a CB első generációs típusa nem képes minden esetben alkalmazkodni a PV-k anatómiai, méret és alakbéli változékonyságához. Az eszköz közelmúltban megjelent újabb generációja részben rugalmasságának, részben a ballon felszínén létrehozott homogénebb hőmérséklet eloszlásnak (4 helyett 8 fagyasztó gáz fúvókát használnak) köszönhetően hatékonyabb illeszkedést és PV izolációt biztosít, ennek értékelésére számos vizsgálat folyamatban van.

| Szerző                           | Betegszám | Parox/<br>összes | Proc. Idő<br>(min)   | Fluoro idő<br>(min) | Teljes PV<br>izoláció a<br>betegek %-<br>ban | Aritmiamentesség<br>(%) az<br>utánkövetés során | Szövőd-<br>mény<br>(%) |
|----------------------------------|-----------|------------------|----------------------|---------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
| Tóth Zs.                         | 55        | 86 %             | 155+100              | 34+32               | 67                                           | 47 (összes beteg)<br>52 (Parox)                 | 13                     |
| Van Belle<br>Eur Heart J<br>2007 | 57        | 100 %            | 211+108#<br>261+83## | 52+36#<br>66+33##   | 61 *                                         | 60 % (3 hónap)                                  | 10                     |
| Malmborg<br>Europace<br>2008     | 40        | 80%              | 239+48               | 57+11               | 56 **                                        | 52,5                                            | 17,5                   |
| Neumann<br>JACC 2008             | 346       | 85 %             | 170                  | 40                  | 75 ***                                       | 74 % (Parox)<br>42 % (Perziszt)                 | 10                     |
| Van Belle<br>Europace<br>2008    | 141       | 100 %            | 207+79##<br>#        | 50+28###            | NA                                           | 59 % (12<br>hónap)****                          | nincs<br>adat          |
| Chun Eur<br>Heart J<br>2009      | 27        | 100%             | 220                  | 42                  | 93                                           | 70 %                                            | 11                     |

22. táblázat: Eredményeink irodalmi adatokkal összehasonlítva.

# Csak CB használata esetén

## CB + fokális cryoabláció esetén

### Az esetek egy részében 2 féle méreteű ballont és fokális cryoablációs katétert is használtak,

\* Csak CB használatával elért izolálási arány (fokális cryoablációval kiegészítve az izoláció 100% ban sikeres).

\*\* Csak CB használatával elért izolálási arány (fokális cryoablációval kiegészítve az izoláció 91 %-ban sikeres).

\*\*\* Csak egy CB használatával elért eredmény (két különböző méretű CB és/vagy fokális cryoablációs katéter használatával az izoláció 97 %-ban volt sikeres).

\*\*\*\* AAD nélküli aritmiamentes túlélés 1 vagy 2 ablációs beavatkozás után

A fagyasztó ballon bevezetését a klinikai gyakorlatba rövid időn belül követte egy másik egyszerűsített módszer, a fázisos RF abláció, aminek használatát Magyarországon elsőként Klinikánkon vezettük be. A „single-shot” koncepció hasonló volt, mint a CB esetében. A PVI gyors és egyszerű kivitelezésére egy körkörös, multipoláris katétert, a PVAC-et terveztek, ami a PV szájadékban szintén vezetődrót segítségével történő pozicionálása után akár egyetlen, 1 percre tartó energiaközléssel képes a körkörös ablációs vonal létrehozására.

A módszer visszatérést jelent a RF energiához, de két szempontból is különbözik annak korábban használt módjától: 1. az energialeadás ciklusos (duty-cycled), a tényleges áramleadási periódusokat szünetek választják el abból az elgondolásból, hogy a véráramlás hűtő hatása érvényesülhessen. 2. A RF áramleadás az egyes elektódákra unipoláris és bipoláris módban, illetve ezek változó arányában végezhető.

Kezdeti eredményeink azt mutatták, hogy a beavatkozások lényegesen rövidebb időt vesznek igénybe. A teljes procedura idő mellett a sugáridő is jelentősen csökken a fokális ablációs, sőt a CB eljárásokhoz viszonyítva is, miközben a hatékonyság a metaanalízisek alapján összevethető a fokális RF abláció eredményeivel, bár saját adataink rövid, mindössze 6 hónapos utánkövetést és alacsony mintaszámot tükröznek. Lényeges, hogy a beavatkozással összefüggő szövődmény ebben a kezdeti, tanuló periódusban sem fordult elő. Figyelembe kell azonban venni, hogy ezeknek a betegeknek egy részében a PVAC ablációt nem első beavatkozásként, hanem egy korábbi, sikertelen CB abláció utáni aritmia visszatérés miatt végeztük, tehát a PV-k jelentékeny részét vagy egyáltalán nem, vagy csak részlegesen kellett reizolálni. A feltűnően rövid, 2 órán belüli átlagos beavatkozási idő és a nagyon magas akutan sikeres izolációs arány szempontjából ez fontos tényező lehetett.

Mind a CB mind a PVAC használatával kapcsolatos első, a technikával történő ismerkedés időszakából származó eredményeink igazolták azokat az egyszerűsített PF ablációs eljárásokkal szembeni várakozásokat, hogy viszonylag kis esetszám mellett is gyorsan elsajátíthatóak legyenek. Fontos hangsúlyozni, hogy a beavatkozásokat megelőzően PF miatt fokális, pontról pontra RF ablációt is csak korlátozott számban végeztünk, tehát jelentős PF ablációs gyakorlatunk más módszerrel sem volt. Az operátor tapasztalat esetleges hatását a beavatkozási paraméterekre, a szövődmények gyakoriságára, valamint az akut és tartós sikerarányra egy kiterjesztett mintán is megvizsgáltuk, az Intézetünkben végzett első 132 fázisos RF abláció (ebben az elemzésben nem szerepeltek korábban más módszerrel PF ablációra került betegek adatai) alapján. Megállapítottuk, hogy az átvilágítási időben és az RF alkalmazások számában szignifikáns, a beavatkozási idők alakulásában trend szintű „tanulási effektus” érvényesült. Ugyanakkor ilyen összefüggést nem találtunk a sikerarányra és a szövődmény előfordulásra vonatkozóan. Meglepő módon hasonló vizsgálat alig található az irodalomban. A tanulási görbe és több, a beavatkozással összefüggő indikátor kapcsolatát 208 egymást követő, pontról pontra történő AF abláció kapcsán Sairaku és mtsai vizsgálták(121).

Eredményeik azt mutatták, hogy nem csak a beavatkozási és átvilágítási idők, de a szövődmények előfordulása és a 6-hónapos aritmiamentes túlélés is szignifikánsan javult a beavatkozási tapasztalattal. Az amerikai Johns Hopkins kórházban (122) végzett 641 fokális RF beavatkozás során szövődmény 9%-ban fordult elő az első 100, és 4,3%-ban a további 541 abláció kapcsán. A már idézett, egész világra kiterjedő felmérés (34) is igazolta, és a legutóbbi PF ablációról kiadott konszenzus dokumentumban (33) meg is fogalmazták, hogy mind a biztonság, mind a hatékonyság jobb azokban a centrumokban, ahol évente 100 felett van a beavatkozási szám. Ez az ajánlás döntően a fokális PF ablációkból levont tapasztalaton alapul. A single-shot ablációk tanulási görbéjével kapcsolatban 3 közlésről van tudomásunk. Wójcik és mtsai (123) egy nagy volumenű centrum 8 éves CB ablációs tapasztalatáról számoltak be. A beavatkozási és átvilágítási idők minden évben csökkentek, az 1-éves aritmiamentes túlélés (átlagosan 73 %) javult, azonban a szövődmény előfordulásban ilyen tanulási effektus nem volt megfigyelhető. Egy másik vizsgálatban a fázisos RF ablációt az időközben a klinikai gyakorlatba bevezetett endoszkópiás lézer ballonnal (EAS; HeartLight™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) hasonlították össze az első 50-50 betegben (124). A beavatkozási és átvilágítási idők mindkét technológiával, a 6 hónapos aritmiamentesség csak a lézer ablációknál mutatott tanulási effektust, a fázisos RF ablációnál nem. Egy kezdő PF ablációs centrumban végzett, a fázisos RF ablációt az elektroanatómiai vezérelt fokális RF módszerrel randomizáltan összehasonlító vizsgálat az első 109 beteg alapján előbbivel 68%, utóbbival 39% aritmiamentes túlélést mutatott, hasonló szövődmény előfordulás mellett (125). A procedura és átvilágítási idő szignifikánsan rövidebb volt fázisos RF használata mellett.

A kezdeti kedvező eredmények alapján klinikánkon mind a CB, mind a fázisos RF ablációkat évek óta rutinszerűen végezzük. A technológia betegspecifikus megválasztásának jól körülírt szempontjai azonban kidolgozatlanok, ezért is tartottuk fontosnak a két módszer közvetlen összehasonlítását. Hasonló tervezésű vizsgálatról korábban csak Malmberg és mtsai (126) számoltak be. Eredményeiket a sajátunkéval összehasonlítva a legszembetűnőbb különbség az általunk elért számottevően rövidebb sugár és teljes beavatkozási idő volt, mind a két technológia, de különösen a fázisos RF alkalmazásakor (27.1 versus 47 illetve 113.8 versus 167 perc). Ez utóbbi legkézenfekvőbb magyarázata, hogy Malmberg vizsgálatában az össz ablációs idő 54 perc volt, ami, bár az adat a közleményben nem szerepel, mindenképpen nagyszámú ablációs próbálkozást jelez. Ennek legvalószínűbb oka, hogy megfelelő elektróda-

szövet kontaktust egy időben az elektródák többségén nem sikerült elérniük, ezért az RF applikációkat sok esetben csak egy-két elektródapáron végezték, tehát a multipoláris katéter kínálta előnyöket nem igazán sikerült kihasználni. Saját eredményeink ugyanakkor nagyon hasonlóak Andrade metaanalíziseinek adataihoz, mind a CB (27) mind a fázisos RF ablációra (20) vonatkozóan. A két módszer összehasonlítását illetően, fázisos RF ablációkkal szignifikánsan rövidebb beavatkozási és átvilágítási időket értünk el és AAD használata mellett az aritmiamentes túlélés is jobb volt, mint a CB-nal kezelt betegeken. A többi vizsgált paraméterben nem volt statisztikai különbség, de a CB csoportban a teljes akut izoláció eléréséhez 4 esetben fokális RF alkalmazásra volt szükség. Összességében úgy tűnik, hogy ellentétben a Malmborg vizsgálat megállapításaival, saját eredményeink kedvezőbbek voltak a fázisos RF használatával, még úgy is, hogy a CT előszűrés alapján CB-ra alkalmatlannak tartott betegeket eleve a fázisos RF ablációra soroltuk. Megfigyeléseink alkalmazhatóságát a jelen gyakorlat számára ugyanakkor csökkentik azok a fontos változások, amelyeket a CB technológiában az utóbbi években vezettek be. Ezek közül az egyik fontos fejlesztés az Achieve vezetődrót (Medtronic, Carlsbad, Ca, USA) megjelenése, amely nem csak a PV szájadékhoz vezeti és stabilizálja a ballont, de képes a vénán belüli elektrogram, a PV potenciálok változását is folyamatosan monitorozni. Ezáltal a ballon többszöri eltávolítása és újboli bevezetése a bal pitvarba (ami a Lasso elektród katéterrel való cserék miatt a korábbi gyakorlat volt) elkerülhető, ami a beavatkozási időt várhatóan csökkenti, ráadásul a PV potenciálok eltűnésének dinamikája prediktív lehet az izoláció tartósságára. Ilyen irányú vizsgálatok folyamatban vannak. A másik lényeges, korábban már említett technikai változtatás, hogy a CB második generációja (Artic Front Advance, Medtronic, Carlsbad, Ca, USA) a korábbi 4 helyett 8 fagyasztó gázfúvókát tartalmaz, ezáltal egyenletesebb hűtő hatást hoz létre a ballon elülső profilja mentén, ami hatékonyabb cryoapplikációt biztosíthat még nem teljesen optimális ballon felfekvés mellett is. A jelen gyakorlat számára leszűrhető tanulság, hogy megfelelő PV anatómia esetén mindkét technikai racionális alternatívát kínál, közöttük a választásnál a beteg preferencia figyelembe vételére is lehetőség van, lévén a CB abláció kevésbé fájdalmas módszer.

A PF miatt végzett katéterablációk jelentős hányadában a ritmuszavar visszatérése miatt szükségessé válik a beavatkozás megismétlése (43). Ennek során, csaknem minden esetben egy vagy több, korábban izolált PV elektromos vezetésének visszatérését, rekonnekcióját sikerül igazolni függetlenül az első beavatkozásnál használt ablációs

technológiától (40-42). Mindez érvényes tehát CB ablációt követően is, mely esetben 1 éven belül az esetek közel felében figyelték meg a ritmuszavar visszatérését (35,36). Fürnkranz és munkatársainak közlése szerint CB ablációt követően a PV rekonnekció predilekciós helyei a PV-k alsó szegmentumai, illetve a bal fülcse és a bal oldali tüdővéna által közrefogott terület (127). Az alsó tüdővéna esetében a ballon optimális pozicionálása általában nehezebb, mint a felső PV-ák esetében, továbbá a PV szájadék alakja és elhelyezkedése jelentősen befolyásolja a ballonos okklúzió mértékét és az izoláció akut és hosszú távú sikerét. A PV-ák minél tökéletesebb occlusiója, amit a vénába befecskendezett kontrasztanyag minimális vagy egyáltalán nem látható visszaáramlása jelez, a hatékony lézió létrehozásának fontos feltétele. A nagyon változatos PV anatómiához a jelenleg 2-féle méretben forgalmazott CB katéter nem minden esetben képes tökéletesen alkalmazkodni. Ennek a problémának az áthidalására a gyakorlott operatőrök speciális manővereket dolgoztak ki (36), de így is szükségessé válhat a CB-nal végzett fagyasztás kiegészítése fokális ablációs (cryo- vagy RF) léziókkal a teljes izoláció eléréséhez (27). A PV-k elektromos vezetésének visszatérése CB abláció után tehát gyakran annak a következménye, hogy a CB katéter alaki és méretbeli adottságai miatt csak korlátozottan képes alkalmazkodni a PV anatómiához. Mindezek alapján logikusnak tűnik más katéteres technológia alkalmazása a megismételt abláció során.

A CB abláció után második beavatkozásként végzett ablációk hosszú távú eredményeiről csupán néhány tanulmány áll rendelkezésünkre. Ezekben a megismételt beavatkozáshoz vagy szintén CB-t, vagy fokális RF katétert használtak (23. táblázat). A PVAC-rel végzett reabláció utáni aritmiamentességet a mi centrumunk vizsgálta először. Feltételeztük, hogy a PVAC, mivel más fajta energiát használ (RF áram), és kiképzése, a szívüregben belüli manőverezhetősége is különbözik a CB katétertől, tartósan képes izolálni azokat a PV szájadékokat, amelyeknél ezt CB katéterrel nem sikerült elérni. Eredményeink igazolják ezt a feltevésünket: a CB abláció során tapasztalt nehézségek, az akut izoláció eléréséhez szükséges nagy-számú cryoapplikáció némelyik PV esetén, nem volt prediktív hasonló probléma előfordulására a PVAC alkalmazása során, és ezekben a vénákban sem volt több RF applikációra szükség. A procedura és a hosszú távú hatékonysági eredményeink hasonlóak voltak, mint a fokális RF ablációs technikát alkalmazó munkacsoportok mutatói, és kedvezőbbek mint az ismételt beavatkozásnál is CB ablációt alkalmazó centrumok eredményei (23. táblázat). Az általunk választott PVAC technológia mellett szól egyszerűsége, továbbá, hogy a katéter nemcsak energiaközlésre, hanem az elektromos potenciálok

regisztrálására és a vezetés visszatérést mutató területek gyors reablációjára is alkalmas, 3 D térképező rendszer nélkül is. Megfontolásra érdemes, hogy a PVAC és a CB egyaránt single-shot katéterek, amelyek számos technikai elemükben hasonlóak (vezetődrót használata, ugyanaz a hajlítható sheath, megfelelő pozicionálást követően a PV szájadékok körüli kevés energiaközléssel kialakítható körkörös léziók), ezért az operatortól is hasonló készséget, tapasztalatot igényelnek, és rövidebb idő alatt elsajátíthatók, mint a fokális, pontról pontra technika. A valamely single shot technikában való jártasság ezért is teszi logikus és vonzó alternatívává egy másik, hasonló technika alkalmazását, amennyiben az aritmia visszatérése miatt ez szükségessé válik.

| Publikációk     | Ablációs technika | Betegszám (n) | Ismételt beavatkozás utáni követés ideje    | PF/PT mentes siker AAD nélkül | Procedura idő (SD)(min) | Sugáridő (SD)(min) |
|-----------------|-------------------|---------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| Van Belle, 2008 | CB + CB           | 24            | 225 (SD: 137) nap                           | 54%                           | nincs adat              | nincs adat         |
| Schade, 2013    | CB + CB           | 47            | 12 hónap (blanking periódussal)             | 60%                           | 147,1 (47,8)            | 36,1 (15,1)        |
| Conte, 2013     | CB + fokális RF   | 29            | 20,2 (SD:10,7) hónap (blanking periódussal) | 86%                           | 123 (29)                | 14 (8)             |
| Godin, 2013     | CB + fokális RF   | 44            | 12 hónap (blanking periódus nélkül)         | 77%                           | 109 (33)                | 14,7 (8,3)         |
| Kiss, 2013      | CB + PVAC         | 34            | 21,3 (SD: 12) hónap (blanking periódussal)  | 79%                           | 104 (38)                | 26,1 (16,2)        |

23. táblázat: Eredményeink összehasonlítása más vizsgálatokkal.

### Összefoglalás

Két egyszerűsített PF ablációs módszer, a multipoláris fázisos RF és a CB ablációk hazai bevezetése kapcsán tapasztalataink mindkét technikával pozitívak. A procedura paraméterek, hatékonysági és a biztonságossági mutatók már a tanulási fázisban is megfelelőek, hasonlóak más centrumok eredményeihez. A fázisos RF ablációk során, bár némelyik beavatkozási

parameter javulása tanulási effektust jelzett, a 6-hónapos sikerarány és a szövődmény gyakoriság a kezdeti fázisban sem volt rosszabb, mint a későbbi beavatkozásoknál. A két módszer összehasonlítása során néhány mutató alapján a fázisos RF ablációk tűnnek kedvezőbbnek. Összességében ésszerűnek tűnik e két, koncepciójában és technikájában is hasonló, több szempontból „csere szabatos” módszernek a „PF ablációs repertoáron” tartása” egy közepes volumenű ablációs centrumban első beavatkozásként a beteg-specifikus és beteg preferált választási opció, rekuráló eseteknél pedig az egymást követő és kiegészítő alkalmazás lehetősége érdekében.

## V.2. A cerebrális mikroembolizáció vizsgálata PF ablációk alatt

A diffúziós MR-rel detektálható tünetmentes cerebrális léziók klinikai jelentősége egyelőre ismeretlen. Eddigi adatokból arra lehet következtetni, hogy az esetek jelentős részében csupán átmeneti jelenségről van szó, ami néhány hét elteltével már nem mutatható ki, különösen érvényes ez a kis átmérőjű elváltozásokra (128). A szubklinikus cerebrális iszkémia és a kognitív funkció romlás kapcsolata nem zárható ki, azonban egy kis betegszámú vizsgálatban az újonnan kialakult léziók nem korreláltak a kognitív funkciók tesztek eredményével (48).

A szubklinikus agyi iszkémia jelenségének felismerését a cerebrális MR vizsgálatok tették lehetővé és az óta ezt tekintik az arany standardnak a katéterabláció tünetmentes agyi következményeinek vizsgálatára. Ugyanakkor a módszer fontos korlátja, hogy a léziók már csak a beavatkozás után kerülnek felismerésre, ami az adott beteg számára klinikai előnyt nem biztosít. Az abláció utáni eredmény ugyan csak nem nyújt információt a léziók keletkezésének pontos idejéről és mechanizmusáról. Az embólusok keletkezésének real-time vizsgálata több lehetséges előnnyel jár (60, 61). Elsőként Kilicaslan számolt be a MES-ok TCD detektálásáról irrigált RF katéterekkel végzett fokális PV antrum izolálás során (62). Kimutatták, hogy mikroembólusok minden beavatkozás kapcsán keletkeznek, ráadásul meglepően magas számban. Ezen felül sikerült összefüggést igazolniuk a beavatkozás alatti MES-számok és a manifeszt stroke szövődmények között. Ebben a vizsgálatban a TCD mellett ICE-val detektálták a bal pitvarban a mikrobuborék képződést, aminek a mértéke szintén összefüggött az összes MES számával. További két közlés jelent meg PF abláció alatt végzett

TCD eredményével különböző ablációs technikák mellett (63,129). Ezek az MR eredményekkel összhangban igazolták, hogy a mikroembolizáció mértéke összefügg az alkalmazott ablációs technikával.

A CB és fázisos RF ablációk alatt regisztrálható MES-ok összehasonlításával mindenekelőtt azt vizsgáltuk, hogy a TCD-vel regisztrált mikroembólus számok mennyire csengenek össze az MR eredményekkel (49, 50). Ennek eldöntésére a SCI-val leggyakrabban és legkritikábban társuló PF ablációs módszerek alkalmasnak tűntek. Eredményeink ezeket a várakozásokat igazolták: már korlátozott esetszám mellett is nagyon jelentős volt a MES-számokban megmutatkozó különbség: afázisos RF ablációval több mint kétszeres a CB-hoz képest és az erőteljesebb intraoperatív heparinizálás sem tudta a különbséget számottevően befolyásolni. A TCD eredményei tehát követték a DW-MR vizsgálatok alapján várható trendet, így alkalmasnak tűnnek különböző ablációs technikák és procedurális változtatások mikroembolizációra gyakorolt hatásának felmérésére. Vizsgálatunk azonban nem csak a mikroembólusok számáról, de azok természetéről is adatokkal szolgált. Kimutattuk, hogy az ablációs módszertől és az intraoperatív antikoagulációs protokolltól függetlenül a MES-ok túlnyomó részben gáz eredetűek, szolid partikulumok kevesebb, mint 20%-ban alkotják. Bár egyértelmű bizonyíték nincs, általános vélemény szerint a gáz embólusok kevésbé veszélyesek. Adataink alapján ugyanakkor egyértelmű, hogy bármely perioperatív antikoaguláns kezelés mellett is a PVAC ablációk során a MES-ok mindkét összetevőjét nagyobb számban lehetett detektálni mint CB beavatkozások alatt. További fontos felismerésnek tartjuk, hogy a mikroembolizáció intenzitása és eloszlása a beavatkozások különböző szakaszaiban fontos eltérést mutatott a CB illetve a PVAC ablációk mellett. A fagyasztásos eljárásnál egyenletes eloszlást találtunk, ami arra utal, hogy maga a katéter manipuláció, a ballon felfújása és leengedése, a kontrasztanyag befecskendezések egyaránt fontosak lehetnek a MES képződés szempontjából. Ezzel szemben PVAC ablációk esetén a mikroembolizáció egyértelműen az energia leadáshoz kötődött, az ablációk kezdetét követően 10-15 másodperc elteltével kezdődött. Míg a különböző bipoláris/unipoláris arány a MES-számot nem befolyásolta, addig az E1-E10 PVAC elektródák szimultán bekapcsolása szignifikánsan több mikroembólust eredményezett.

Hasonlóan a korábbi, fokális RF abláció kapcsán tett megfigyeléshez (62) a mikroembolizáció mértéke vizsgálatunkban is összefüggött az ICE-val detektált buborék

képződés intenzitásával, amit számos centrumban rutinszerűen az energia titrálására, a még biztonságosnak tartott maximális teljesítmény meghatározására használnak. Fontos különbség azonban a fokális RF és a PVAC ablációk között, hogy utóbbinál a leadott Watt értéket az operatőr nem tudja változtatni, azt maga az RF generátor végzi a software vezérlésnek megfelelően. A mikroembolizáció és buborék képződés kapcsolatát nem csak a PVAC ablációk, de a CB technika esetén is sikerült kimutatnunk, korábban ezzel kapcsolatos adat nem állt rendelkezésre.

Vizsgálatunkban a PVAC ablációkat két különböző intraprocedúrális antikoagulálási protokollal mellett végeztük, ami azonban szignifikánsan nem befolyásolta a MES-ok számát ennél a mintaszámnál. A többségében gáz összetevőjű mikroembólusok esetén ez a megfigyelés nem váratlan, de nagyobb mintaszámon történő megerősítése feltétlenül fontos. Annál is inkább, mivel a PF kezelésére alkalmasnak tartott különböző ablációs technológiák megjelenése egyre inkább indokoltá teszi módszer-specifikus sémák kialakítását a periprocedurális embóliaprofilaxisra a betegek biztonsága érdekében. Ebből a szempontból különösen sürgető az időközben hazánkban is klinikai gyakorlatba került új antikoagulánsok (NOAC=Novel Oral Anticoagulant; Non-VKA antagonist Oral Anticoagulant) perioperatív használhatóságának vizsgálata (47, 130).

A fázisos RF ablációk kapcsán mért magas SCI előfordulás a jelenség okának mielőbbi tisztázására ösztönözte a módszer iránt érdeklődő kutatókat és klinikusokat. Preklinikai vizsgálatok alapján a mikroembolizáció legfontosabb mechanizmusának a PVAC 1. és 10. elektródjai közötti interakció tűnt (58-59), ami a módszerek fejezetben (III.1.5.1) részletezett módon a kívánatosnál jóval magasabb áramsűrűséget eredményez a myocardiumban, a vér és a szövetek túlmelegedéséhez és fokozott, elsősorban gázbuborék képződéshez vezet. A koncepciót, illetve a DW-MR léziók számának csökkenthetőségét a fenti probléma elkerülésével klinikai vizsgálatok is igazolták (55-57). Eközben a gyártó, a korábban ugyancsak részletezett módon módosította a fázisos RF generatorban a hőmérséklet-vezérelt energiatitrálást vezérlő programot a kívánatosnál magasabb átmeneti hőmérséklet értékek (túllövések) elkerülése érdekében. Mindezeket túl, a perioperatív antikoagulálás gyakorlata is változott a fázisos RF ablációk során a centrumok többségében. Általánossá vált a megszakítás nélküli KVA adagolás, terápiás INR mellett végzett beavatkozás, aminek során az ACT célérték is 350-re emelkedett. A fentieknek megfelelően a fázisos RF abláció módszertana

klinikánkon is fokozatosan alakult az évek során, miközben a mikroembolusok TCD detektálását továbbra is végeztük a beavatkozások során. Ez kínált lehetőséget a változtatások mikroembolizációra gyakorolt hatásának vizsgálatára. Ezt 3 PVAC abláción átesett beteg csoport retrospektív kialakításával végeztük el, úgy, hogy a perioperatív tromboembolia profilaxis szempontjából homogén módon, a jelenleg legkorszerűbbnek tartott séma szerint kezeltek kerültek a vizsgálatba. További összehasonlítás céljából az évek során változatlan CB technikával, valamint az új single-shot módszerrel, a körkörös, multipoláris, irrigált nMARQ katéterrel kezelt betegek adatait használtuk. Az anticoagulálás mind az 5 csoportban azonos elvek szerint történt, biztosítva, hogy az eredmények kizárólag az ablációs technikákból adódó különbségeket tükrözzék. A PVAC II. és III. beteg csoportokban kimutatott szignifikáns MES-szám csökkenés megfelelt a DW-MR vizsgálatok által is jelzett trendnek, visszaigazolta a preklinikai vizsgálatok alapján kialakított biztonsági stratégia helyességét. A szoftveres változtatások és az 1-10 elektróda interakciók radiológiai ellenőrzéssel történő csökkentése önmagában is elegendő volt, hogy a fázisos RF beavatkozások során mért összesített MES-szám a CB ablációk alatt regisztráltak szintjére csökkenjen. A legújabb (15.1 software) Genius generator használata abszolút számban további mérsékelte, de statisztikailag nem szignifikáns csökkenést eredményezett. Ugyanakkor, az újonnan bevezetett nMARQ ablációk során szignifikánsan több mikroembolus keletkezett, a régi generációs fázisos RF és PVAC technika (PVAC I. csoport) eredményéhez hasonlóan. Feltűnő, hogy ez utóbbi magas MES-számmal járó PF ablációs módszereknél a mikroembolusok keletkezése döntően a RF áram leadások alatt figyelhető meg, míg a CB és a PVAC I., II. csoportok esetében a MES képződés egyenletes, az energiaközlések alatt mutatkozó csúcsok nélkül. Korábbi megfigyeléseinkkel összhangban, a MES-ok döntő többségükben gáz halmazállapotúnak bizonyultak az ablációs technikától függetlenül. Az nMARQ ablációk során regisztrált fokozott mikroembolizáció képződéssel kapcsolatban említést érdemel, hogy egy közelmúltban közzétett vizsgálat az első fázisos RF ablációkhoz hasonlóan magas, 33 % postablációs SCI arányt talált, ami megerősíti saját megfigyelésünket (131) de ellentétes azzal a korábbi elképzeléssel, hogy az irrigáció önmagában képes alacsony szinten tartani a mikroembolus képződést. Az ezt támogató vizsgálatokban az ablációt irrigált végű, de fokális RF katéterrel végezték. Adataink alapján felmerül, hogy a beavatkozás mikroembolizációs rizikója szempontjából az irrigált versus nem irrigált technikánál lényegesebb különbség lehet, hogy fokális versus multipoláris RF ablációkól van szó. Az nMARQ ablációk során mért magas gázembolia szám hátterében az

egyik valószínű komponens maga az irrigáció, a szokatlanul magas, 60ml/perc abláció alatti áramoltatási sebesség és az általa okozott kavitáció lehet (47).

Az előző gondolat alapján tehát a fázisos RF és PVAC használatával végzett, valamint a fokális RF ablációk között a már említett, a RF energia leadás biofizikájában megnyilvánuló különbségek mellett fontos szempont, hogy a PVAC multipoláris katéter, tehát az ablációk alatt egyszerre több póluson kellene megfelelő elektród-szövet kontaktust fenntartani. A kontaktus erősségének fontosságát fokális ablációknál az utóbbi időben kezdjük felismerni, ennek folyamatos mérése mostanra megoldott (132-133). Multipoláris abláció esetén azonban a kontaktus monitorozását biztosító technológia nem áll rendelkezésre, holott ez itt még kritikusabb lehet, ugyanis egyszerre több elektródával jó szöveti kontaktust elérni sokkal inkább kihívást jelentő feladat. A PVAC abláció alatti trombus képződés lehetséges mechanizmusával kapcsolatos elképzeléseknek is központi eleme a nem megfelelő, vagy változó szöveti kontaktus és az átmeneti szöveti hőmérséklet túllövés. A GENius (14.4) generátorból magas mintavételi frekvenciával nyert hőmérsékleti és energiaközlésre vonatkozó adatok és az egyes ablációk alatt regisztrált MES-számok összefüggésének vizsgálatával a mikroembolizáció biofizikai hátteréről igyekeztünk adatokhoz jutni multipoláris RF ablációk során.

Megállapítottuk, hogy mind az abláció alatt aktív elektródák száma, mind az összteljesítmény összefügg a mikroembólusok képződésével. Multipoláris ablációknál ez tehát növeli a MES-számot, és elkerülhetetlen velejárója a multipoláris koncepciónak, cserébe a teljes PV izoláció eléréséhez szükséges ablációk száma a hosszab lézióknak köszönhetően kevesebb, mint a pontról pontra történő fokális ablációk esetén. Felmerül a kérdés, hogy az agyi keringés számára jelent-e többletterhelést, ha ugyanaz a mikroembólus tömeg rövidebb időegység alatt keletkezik, erre vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Az irodalmi adatok és saját korábbi eredményeink alapján ezeknél az ablációknál már gondot fordítottunk az E1-10 interakció elkerülésére minden olyan esetben, amikor szimultán RF áram leadást végeztünk az első és utolsó elektródákon, úgy, hogy azok helyzetét és egymástól való távolságát átvilágítással ellenőriztük az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. Ennek ellenére szignifikánsan magasabb MES-számot regisztráltunk ezekben az esetekben összehasonlítva azokkal az ablációkkal, amelyekben az E1-E10 pólus nem volt egyszerre aktiválva. Ennek egyik általunk lehetségesnek tartott magyarázata, hogy a katéter

pozíció abláció alatti változása miatt ezek az elektródák átmenetileg a biztonságosnak tartott távolságnál mégis közelebb kerülhettek egymáshoz. A másik lehetőség, hogy az E1-E10 pólusokon szimultán végzett ablációk során többségében a többi elektróda is aktív volt, emiatt az együttes energia leadás ezeknél magas volt, ami a MES képződés független prediktorának bizonyult. Ez utóbbit valószínűsíti, hogy 110 Ohm alatti impedanciát, ami a tényleges E1-E10 interakcióra utalna, az esetek csupán elenyésző részében regisztráltunk. Mindenesetre, a GENius generátor legújabb software változata már nem engedi a szimultán energia leadást az E1-E10 pólusokon, sőt a következő katéter generáció (PVAC Gold) már csak 9 elektródát tartalmaz. Ezek a módosítások sem zárják ki teljesen azt a katéter körkörös jellegéből adódó lehetőséget, hogy akár más elektródák nem kívánt mértékben közel kerüljenek egymáshoz, tehát a pozíció röntgen ellenőrzését továbbra is fontosnak tartjuk.

A fázisos RF ablációkra specifikus jelenség az energia leadás bipoláris:unipoláris komponensének változtatható aránya. Haines állatkísérletek során alacsonyabbnak mérte a keletkező mikroembólusok térfogatát unipoláris ablációk alatt, mint bármilyen arányú bipoláris energiaközlés során (36). Vizsgálatunkban unipoláris energiaközlésre nem került sor, a bipoláris komponens aránya (2:1 vs 4:1) pedig szignifikánsan nem befolyásolta a mikroembólus képződést sem a PVAC CB összehasonlítása sem a biofizikai paraméterek vizsgálata során.

Az ablációk alatti szöveti kontaktus jelentősége a hatékonyság szempontjából jól ismert. Vizsgálatainkkal első ízben bizonyítottuk, amit korábban csak valószínűsítettek, hogy a katéter nem megfelelő vagy nem folyamatos érintkezése fokozza a mikroembólusok képződését is. Nem irrigált végű ablációs katéterek használata során az alacsony hőmérséklet rossz kontaktust jelez, amit a generátor magasabb energia leadással igyekszik kompenzálni. Instabil katéter pozíció, intermittáló kontaktus esetén annak javulásakor ez a magasabb energia szint hirtelen hőmérséklet-emelkedést eredményez akár az optimálisnál magasabb tartományban, ami szöveti túlmelegedést okoz. Ezt a jelenséget vizsgáltuk az átlagos energia és hőmérsékleti értékek mellett a 62 °C feletti hőmérsékleti integrál elemzésével. A szöveti kontaktus további jellemzésére megalkottuk a templát deviációs és a respiráció okozta kontaktus hiba score-t. Előbbi az RF leadás alatti tényleges és optimális hőmérsékleti görbék eltérését, utóbbi a hőmérsékleti görbe légzési frekvenciának megfelelő ingadozásait számszerűsíti. Statisztikai vizsgálataink alapján a fenti mérőszámok mindegyike a MES-ok

számának független prediktorának bizonyult. Ezeket az eredményeket nem tekinthetjük váratlannak, mivel a megfelelő kontaktus folyamatos fenntartása még egy elektródán végzett fokális abláció alatt is problémás lehet. Az egyik lehetséges megoldásnak a generátor RF energia leadását szabályozó program finom hangolása jelentheti, ami megakadályozza az energia leadás hirtelen emelését alacsony kontaktus és hőmérséklet idején, és csak mérsékelt ütemű és mértékű növelést tesz lehetővé ez által elkerülve a hőmérséklet átcsapását a nem kívánatosan magas tartományba és a következményes szöveti túlmelegedést. A szöveti kontaktus mérésének lehetősége multipoláris ablációs katéterek esetében, még az energia-közlések előtt fontos, bár az ipar számára nem könnyen megvalósítható feladatnak tűnik.

A fázisos RF ablációk már említett paramétereinek vizsgálata mellett felmerült, hogy maga a bal pitvaron belüli lokalizáció, az ablációk helye (jobb vagy bal oldali PV) és az aktuális ritmus is befolyásolhatja a cerebrális mikroembolizációt. Megállapítottuk, hogy a bal oldali PV-kban történt energiaközlések szignifikánsan több MES-t eredményeztek a jobb oldaliakhoz viszonyítva. Továbbá, az aktuális szívritmus is a mikroembolizáció fontos prediktorának bizonyult. 56 °C-os hőmérséklet feletti ablációk esetén szignifikánsan kevesebb MES képződött, ha a beteg SR-ban volt, szemben azzal, ha PF zajlott.

Az elektrofiziológusok számára a bal oldali PV-k komplex anatómiájának ismerete a PF transzkatéteres ablációja során kulcskérdés, ugyanis a bal pitvari fülcsé és a bal oldali PV-k által közrefogott szövet (ridge) a korai és késői elektromos rekonnekció gyakori helye akár fokális, akár ballon katéterrel végzett ablációk után [127,134]. Ez a taréjszerűen kiemelkedő szövet vastagabb, így a katéter stabil pozicionálása és a megfelelő szöveti kontaktus elérése nagyobb nehézséget jelent, ez magyarázhatja a bal oldali vénák ablációjakor megfigyelhető, fokozott MES képződést a szuboptimális szöveti kontaktus következményeként. Ennek hatását felerősítheti a fülcsé környékén mérhető gyorsult áramlás. PVAC-rel végzett in vitro kísérletek igazolták a nagy mennyiségű buborék-képződést amikor abláció alatt valamelyik, ridge-n elhelyezkedő elektródával nem sikerült megfelelő szöveti kontaktust elérni miközben a felmelegedett elektródákat a bal pitvari fülcséből kiáramló vér hatékonyan hűtötte, ezáltal biztosítva a folyamatos energia leadást. Már részről ennek a problémának az ellenkezője is elképzelhető: miközben néhány elektródán nincs megfelelő kontaktus, addig mások túl nagy erővel nyomódnak a szövethez. Az optimálisnál erősebb kontaktus ugyancsak szöveti

túlmelegedést okozhat. A megoldást ismételten a szöveti kontaktus mérésének lehetősége jelenthetné a multipoláris ablációs katétereknél is.

Az aktuális ritmus hatását illetően ésszerű feltételezésnek tűnt, hogy a PF okozta pitvari kontrakció kiesés miatt jobb lesz a szöveti kontaktus, stabilabban tudjuk a katétert pozícionálni. Erre utalt a PF alatti ablációk esetén megfigyelt szignifikánsan magasabb hőmérséklet és alacsonyabb teljesítmény, ami alapján azt vártuk, hogy a MES-szám is kevesebb lesz. Az eredmények ezzel szemben igazolták, hogy 56 °C hőmérséklet alatt a szívritmus a keletkező mikroembólusok számát nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, 56C feletti hőmérsékletek esetén SR-ban szignifikánsan kevesebb volt a MES-szám. Ezt a jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a PF alatt a mélt hőmérsékletek nem jelzik megbízhatóan a szöveti kontaktus mértékét, a magasabb értékek inkább annak tudhatók be, hogy a hiányzó pitvari kontrakciók miatt csökkent véráramlás kevésbé képes a katétert lehűteni. Ezzel szemben, a SR-ban elért magasabb hőfokok valóban a megfelelő szöveti kontaktust jelzik, amit az alacsonyabb MES-szám is igazol. Bár ezek az adatok a PVAC-rel végzett fázisos RF ablációkból származnak, a levont következtetések valószínűleg más technikákra - multipoláris vagy hagyományos, irrigált vagy nem irrigált katéterekre – is vonatkoztathatók.

### *Összefoglalás*

Különböző PF ablációs módszerek mellett szisztematikusan végzett TCD vizsgálatainkkal számos alapvető megfigyelést tettünk a bal pitvari ablációk cerebrális hatásaira vonatkozóan. Elsőként írtuk le, hogy az ablációk kapcsán az agyi keringésbe kerülő mikroembólusok túlnyomóan gáz természetűek, ebből adódóan az agresszívabb periprocedurális antikoaguláció ezek kivédésében vagy csökkentésében csak mérsékelt hatékonyságú lehet. Kimutattuk, hogy a különböző transzkatóteres módszerek mellett nem csak a képződő mikroembólusok mennyisége térhet el, de fontos különbség állhat fenn keletkezésük ütemében, illetve abban, hogy az a beavatkozás mely fázisához kapcsolódik elsősorban. Adataink alátámasztják, hogy a kontaktus problémák fontos meghatározói a mikroembolizációnak, és multipoláris katéterek esetében ennek hatékony megoldása valószínűleg csak a kontakterő mérésétől várható. Ezzel együtt kiderült, hogy a fázisos RF abláció a közelmúltban bevezetett procedurális és software változtatásoknak köszönhetően

lényegesen biztonságosabbá vált. Ezeken a konkrét észleléseinken túl fontosnak tartjuk azt a párhuzamosságot, ami az agyi mikroembolus detekcióval elért eredményeink és a DW MR vizsgálattal kimutatható néma agyi iszkémiára vonatkozóan megjelentetett adatok között figyelhető meg. Ez a kapcsolat teszi eredményeinket klinikailag relevánssá és alapozza meg azt a várakozást, hogy az intraoperatív TCD detekciónak fontos szerepe lehet az új technológiák esetleges cerebrális hatásainak mérésében, előrejelzésében. Olyan beavatkozások esetében, amelyeknél a manifeszt, klinikai cerebrovasculáris esemény ritkán fordul elő (ma már a PF abláció szerencsére ezek közé tartozik), a mikroembolus szám helyettesítő, „surrogate” paraméterként, végpontként szolgálhat.

### **V.3. Az aritmia profil és az ICD terápia hatékonyságának vizsgálata monomorf KT követően**

Bár jól ismert, hogy a monomorf KT miatt ICD implantációban részesülő betegek esetében az utánkövetés során lényegesen gyakrabban jelentkeznek kamrai ritmuszavarok (78,133), ez a betegpopuláció meglepően alulreprezentált a szakmai irányelveket megalapozó prospektív randomizált vizsgálatokban (79-81). Az ICD terápia széleskörű elterjedésének kezdetén végeztek olyan tanulmányokat, amelyek a készülék implantációjakor indukált KT és az utánkövetés során jelentkező spontán (és/vagy indukált) epizódok ciklushosszát hasonlította össze. Gillis és mtsai (135) a kamrai aritmia epizódok indukálhatóságának reprodukálhatóságát vizsgálták és a betegek 62%-ánál jelentős változékonyságot találtak a ritmuszavarok programozott stimulációval történő indukálhatóságában az utánkövetés során. Egy másik, multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatban (n=374) az újonnan jelentkező lassú KT-k incidenciáját vizsgálták olyan kétüregű ICD implantált betegek körében, akiknek kórelőzményében lassú KT korábban nem fordult elő (136)]. A 11 hónapos utánkövetés során a betegek 30%-ánál jelentkezett lassú KT. Glikson és mtsai (77) korábban hemodinamikailag stabil KT-n átesett betegek közel két éves utánkövetés során 12%-ban regisztráltak hemodinamikai instabilitással járó KT-t.

Vizsgálatunkhoz hasonlóan Monahan és mtsai az ICD memóriából nyert KT morfológiáját hasonlította össze, és azt találták, hogy az implantációt követően a készüléken

keresztül elvégzett programozott stimuláció során indukált és az utánkövetés során elsőként jelentkező spontán KT morfológia a betegek 68%-ában eltér egymástól (136).

Jelen vizsgálatunkban a monomorf KT miatt ICD implantált betegek hosszú aritmia profilját igyekeztünk felmérni, különös tekintettel arra, hogy az index aritmia ciklushossza mennyire prediktív a későbbi aritmia eseményekre. Korábbi vizsgálatokkal megegyezően, gyakori KT előfordulást találtunk. Új eredményként igazoltuk, hogy az utánkövetés során jelentkező KT epizódok jelentős változékonyságot mutatnak mind ciklushossz, mind morfológia tekintetében. Szintén fontosnak tartjuk annak igazolását, hogy azon betegek körében, akikben több KT morfológia jelentkezik az utánkövetés során az ATP hatékonysága csökken, ezzel együtt a sokkok előfordulási gyakorisága nő. Végül, a jelenleg elérhető leghatékonyabb antiaritmias gyógyszer az amiodarone mellett is gyakoriak a KT-k, hasonló morfológiai változékonysággal.

Eredményeink összhangban vannak azoknak a korai vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyek KT-ák gyógyszeres elnyomhatóságát vizsgálták programozott stimulációs teszt sorozatokkal: ezek kapcsán ugyanazon betegeknél többféle morfológiájú KT volt indukálható. Más, hasonlóan az ICD kezelés kezdeti korszakában végzett tanulmányok azt is megmutatták, hogy egy spontán KT hasonló eséllyel fordul elő az utánkövetés során, mint bármelyik más, programozott stimuláció során indukált morfológia (136-138).

Eredményeinknek több olyan gyakorlati vonatkozása van, amit a monomorf KT miatt szekunder prevenciós ICD implantált betegek körében érdemesnek tartunk figyelembe venni:

1. Az ICD-k programozása során megfontolandó széles detekciós zóna beállítása.
2. A jobb diagnosztika és az indokolatlan sokkok elkerülése céljából előnyösebb lehet a kétüregű ICD-k választása azoknál a betegeknél, akik index aritmiája mKT.
3. Figyelembe véve, hogy az utánkövetés során számos mKT epizód jelentkezik, többféle ATP szekvencia programozásával várhatóan csökkenthető a sokk terápia előfordulása.

4. A mKT mint első ritmuszavar után várható gyakoribb kamrai aritmia epizódok miatt szorosabb ellenőrzés lehet indokolt ebben a „problémás” beteg populációban.

#### V.4. Az SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A SHFM 2006-os publikálása óta számos szívelégtelen populáción történt már meg a modell utólagos validálása (108-110), melyekben a mortalitás előrejelzése egy vizsgálat kivételével megfelelő volt: Kalogeropoulos és mtsai eredményei alapján az SHFM előrehaladott szívelégtelen populációban megfelelő diszkrimináció ellenére alulbecsli a várható halálozást. A modell validitását ICD-vel rendelkező betegek körében is vizsgálták (137), azonban, korábban nem állt rendelkezésünkre validációs vizsgálat, hogy az SHFM mennyire pontosan becsli a halálozást CRT implantáció után. Jelen vizsgálatunkban azt igazoltuk, hogy az SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást CRT-vel rendelkező betegek körében is, a korábbi vizsgálatokban leírtakhoz hasonló diszkriminációs potenciállal (ROC AUC > 0,7). A biventriculáris pacemakerrel és biventriculáris ICD-vel rendelkező betegek esetében a diszkrimináció hasonlóan bizonyult, azonban szignifikánsan pontosabb volt a halálozás előrejelzése nem-klasszikus CRT indikáció miatt mint a klasszikus indikációval miatt implantált betegeken. A nem klasszikus CRT indikációjú betegek vagy jobb funkcionális kapacitással rendelkeztek (NYHA I-II), vagy a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölött, tehát esetükben a szívelégtelenség kevésbé volt előrehaladott stádiumban. Bár megfigyelésünk pontos okára, mechanizmusára vonatkozóan ez csak feltételezés, hasonló adatot az SHFM elsődleges validálása kapcsán is leírtak: a 6 betegpopuláció közül az Olasz Szívelégtelenség Regiszter betegeinek volt a legalacsonyabb az átlagos NYHA stádiuma (2.2), a legmagasabb átlagos bal kamrai ejekciós frakciója (35%), és esetükben a becsült diszkriminációs potenciál (ROC AUC 0,749) az átlagot meghaladó pontossággal jelezte a mortalitást (111). Ennek az észrevételnek külön aktualitást ad az a már az újabb irányelvekben is megfigyelhető trend, miszerint a CRT kezelés indikációjának egyre kevésbé feltétele az előrehaladott szívelégtelenség (138-139).

A modell diszkriminációjának javítása céljából számos olyan paramétert (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) teszteltünk, melyek ismerten befolyásolják a mortalitást, de az SHFM nem tartalmazza (140-150). A fenti vizsgált

paraméterek közül önmagában egy sem volt képes javítani a modellt. A SHFM kiegészítése vesefunkciós paraméterekkel nem újkeletű: Giamouzis és mtsai általános szívelégtelen populációt vizsgáltak, ahol bár a beszűkült vesefunkció a mortalitás önálló rizikófaktora volt a modell diszkriminációját nem javította szignifikánsan (151). Hasonlóképpen sem a vesefunkció, sem a diabetes mellitus ismerete nem javította az SHFM diszkriminációját egy szívelégtelen beteg regiszterben (111). Vizsgálatunkban a bal kamrai végdiasztolés átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciójának ismerete valamelyest (2 évnél szignifikánsan) javította a modell diszkriminációját, azonban tekintve az elvégzett összehasonlítások nagy számát nem zárható ki, hogy egy I-es típusú statisztikai hibáról van szó.

## VI. Következtetések (új megállapítások)

1. Magyarországon elsőként értékeltük a CB-nal végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeit, amelyek reprodukálták az irodalomban közölt eredményeket. A beavatkozás elfogadható PV izolációs arányt biztosít egyetlen ballon méret használatával is, a beavatkozási és átvilágítási idők hasonlóak, mint ami a hagyományos fokális ablációkkal általában elérhető. A fél éves utánkövetésnél a sikerarány mérsékelt, a betegek mintegy fele aritmiamentes.
2. Hazánkban ugyancsak elsőként számoltunk be a multipoláris fázisos RF energiával végzett tüdővéna izolálási technikáról, annak procedurális és rövid távú eredményeiről, amelyek az irodalomban közöltekhez hasonlóan bizonyultak. Az akut sikerarány magas, a PV-k közel 100%-ban izolálhatóak, a beavatkozás biztonságos, súlyos szövődmény nem fordult elő, a beavatkozási idő csak PVAC használata esetén átlagosan 2 óra, az átvilágítási idő 30 perc körüli. A betegek 75%-ban aritmiamentesek 6 hónap elteltével.
3. Megállapítottuk, hogy multipoláris fázisos RF ablációk során már a kezdeti eredmények is kedvezőek, mind a beavatkozási paraméterekre és az akut sikerre mind a szövődmény előfordulásra és a 12-hónapos utánkövetésnél elért aritmiamentességre vonatkozóan. A tanulási effektus az átvilágítási időre és az energiaköltségek számára korlátozódik, a beavatkozási időkben nem szignifikáns (trend-szintű) csökkenés mutatkozik.
4. Megállapítottuk, hogy a PVI szignifikánsan rövidebb beavatkozási és átvilágítási időkkel végezhető el a fázisos RF módszerrel, mint a CB katéterrel. A 12-hónapos aritmiamentes túlélésben AAD használata nélkül nem volt különbség a két féle ablációs technika között, az AAD mellett vagy a nélkül elért eredmények ugyanakkor jobbak fázisos RF ablációk után.
5. Igazoltuk, hogy CB abláció után aritmia rekurrencia miatt végzett fázisos RF (redo) beavatkozás magas, 79%-os aritmiamentességet biztosít átlagosan 21 hónappal a megismételt műtét után.

6. Kimutattuk, hogy a kezdetben alkalmazott fázisos RF ablációs technika és a korábbi Genius RF generátor használata szignifikánsan több mikroembólus képződéssel jár, mint a CB abláció. Ezen számottevően az sem változtat, ha az ACT célértéket 320 sec fölé emeljük a PVAC beavatkozások során. A mikroembolusok CB abláció alatt egyenletesen képződnek, ezzel szemben fázisos RF ablációk során képződésük az energia leadás tartamára koncentrálódik. Bármely technika használatakor a keletkező mikroembolusok túlnyomóan gáz természetűek. Igazoltuk, hogy a TCD alkalmas a MES-ok regisztrálására, a mikroembolizáció intenzitása azorosan összefügg az ICE-val detektált buborék képződés mértékével.
7. Bizonyítottuk, hogy a fázisos RF ablációkkal kapcsolatban az elmúlt években bevezetett változások, elsősorban a PVAC elektróda interakciók kiküszöbölésére valamint a Genius generátorban végrehajtott software módosítások hatására a TCD vizsgálattal detektált MES-számok szignifikánsan csökkentek a CB ablációk során mért értékekhez hasonló szintre. Az új, multipoláris, körkörös, irrigált ablációs katéter, az nMARQ alkalmazása ugyanakkor magas, a régi fázisos RF ablációs technikával regisztráltakhoz hasonló MES képződéssel jár.
8. Megállapítottuk, hogy fázisos RF ablációk alatt a mikroembolizációt fokozza a minél több aktív elektróda, a magasabb leadott összteljesítmény, továbbá mind az alacsonyabb (45-55 °C közötti tartományba eső) átlaghőmérséklet, mind pedig a 62°C feletti hőmérsékleti túllövés előfordulása. Ugyancsak magasabb MES-számot regisztráltunk a PVAC E1-10 elektródáinak szimultán aktivációja esetén annak ellenére, hogy azok helyzetét és egymástól való távolságát átvilágítással ellenőriztük az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. A szöveti kontaktus jellemzésére megalkotott templát deviációs és respiráció okozta kontaktus hiba score vizsgálatával bizonyítottuk, hogy multipoláris ablációk esetén a nem optimális elektróda-szövet kapcsolat a mikroembolusok képződés fontos forrása.
9. Kimutattuk, hogy fázisos RF ablációk alatt a bal oldali PV-ák kezelése során több mikroembolus képződik. Az energia közlések alatti szívritmus szintén befolyásolja

a mikroembolusok képződését: sinus ritmusban, 56 °C felett kevesebb mikroembolizációval kell számolni. Ezzel szemben, 56 °C hőmérséklet alatt a szívrítmus a keletkező mikroembólusok számát nem befolyásolja.

10. Vizsgálataink megerősítették azt a korábbi megfigyelést miszerint a KT előfordulás gyakori azon ICD implantált betegekben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf KT volt. Igazoltuk, hogy a KT-k ciklushossza és morfológiája változékony és a klinikai „index” aritmia sem morfológiáját sem ciklushosszát tekintve nem prediktív a későbbi aritmiákra.
11. Igazoltuk, hogy a fenti beteg kohorszban többféle KT morfológia előfordulása esetén az ATP-k hatékonysága alacsonyabb, gyakoribb a sokk terápiát igénylő ritmuszavar.
12. Megállapítottuk, hogy a SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében. A modell diszkriminációja hasonló biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáció után, azonban az előrejelzés pontosabb kevésbé előrehaladott szívelégtelenség esetén.
13. Az SHFM diszkriminációját addicionális paraméterek (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) hozzáadása nem javította lényegesen.

## VII. A doktori dolgozat témakörében megjelent „in extenso” saját közlemények

Angol nyelven

1. Martirosyan M, Kiss A, Nagy-Baló M, Sándorfi G, Hajas O, Tint D, Édes I, Csanádi Z: Learning curve in circular multipolar radiofrequency ablation of atrial fibrillation. CARDIOLOGY JOURNAL 2014; közlés alatt;  
**IF: 1,215 (2013)**
2. Sándorfi G, Tint D, Nagy-Baló E, Kiss A, Martirosian M, Clemens M, Édes I, Csanádi Z: Comparison of cryoballoon versus multipolar phased radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation: acute and long-term results. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY 2014; közlés alatt  
**IF: 0,758 (2013)**
3. Kiss A, Nagy-Baló E, Hajas O, Édes I, Csanádi Z: Phased radiofrequency ablation for atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY 2014; 20:2438-2443.  
**IF: 0,758 (2013)**
4. Nagy-Balo E, Kiss A, Condie C, Stewart M, Edes I, Csanadi Z: Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: analysis of biophysical parameters from the ablation generator HEART RHYTHM 2014; 11:977-983.  
**IF: 4,918**
5. Kiss A, Nagy-Baló E, Sandorfi G, Edes I, Csanadi Z: Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 2014; 174:276-281.

**IF: 6,175 (2013)**

6. Nagy-Balo E, Kiss A, Condie C, Stewart S, Edes I, Csanadi Z: Predictors of Cerebral Microembolization during Phased Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Role of the Ongoing Rhythm and the Site of Energy Delivery  
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY - PACE 2014; 11:977-983.

**IF: 1,25**

7. Csanadi Z, Nagy-Baló E, Danik S, Barrett C, Burkhardt DJ, Sanchez J, Santangeli P, Santoro F, Di Biase L, Natale A: Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention.  
CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY CLINICS 2014; 6:111-123.

8. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, Beke I, Kovács KR, Csiba L, Édes I, Csanadi Z. Transcranial Measurement Of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison Of Two Ablation Techniques.  
CIRCULATION ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY 2013; 6:473-480.

**IF: 5,414**

9. Clemens M, Szegedi Z, Kardos L, Nagy-Balo E, Sandorfi G, Edes I, Csanadi Z: The Seattle Heart Failure Model Predicts Survival in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Validation Study.  
JOURNAL OF CARDIAC FAILURE 2012; 18:682-687.

**IF: 3,32**

10. Clemens M, Nagy-Balo E, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Long-term Arrhythmia Variability after Monomorphic Ventricular Tachycardia in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator  
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2011; 34:1185-1191.

**IF: 1,351**

11. Herczku C, Clemens M, Edes I, Csanadi Z: Pacemaker-mediated tachycardia over the upper rate limit in a biventricular pacemaker system: what is the mechanism? PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2010; 33:1421-1424.  
**IF: 1,352**
12. Clemens M, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: what is the mechanism? JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY 2008; 19:1116-1117.  
**IF: 3,798**
13. Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy. EUROPACE 2007; 9:285-288.  
**IF: 1,376**

#### Magyar nyelven

14. Csanádi Z: Új kezelési irányvonal az orális antikoagulációban pitvarfibrilláló betegeknél: Az Európai Kardiológus Társaság 2012-es pitvarfibrillációs (update) ajánlásai  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2013; 43:77-79.
15. Clemens M, Csanádi Z: Az ICD-terápia indikációjának kérdései.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2012; 42:1-3.
16. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, Zima E: Pacemaker-implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:156-159.

17. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, Zima E: A szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:315-318.
18. Nagy-Baló E, Tint D, Beke I, Dévényi K, Veisz R, Clemens M, Édes I, Csanádi Z: A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: rövid távú eredmények az első 48 beteg alapján.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:2-7.
19. Csanádi Z: A pitvarfibrilláció transzkatóteres ablációs kezelése. In: Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I (szerk.) Pitvarfibrilláció: A szívizomsejttől a betegágyig. 556 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 474-513.
20. Tóth Z, Nagy-Baló E, Kertész A, Clemens M, Herczku C, Tint D, Kun C, Édes I, Csanádi Z: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonalis vénák krioballon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján  
ORVOSI HETILAP 2010; 151:163-171.
21. Csanádi Z, Merkely B: Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor kezelés. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.) Kardiológiai útmutató 2006: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. 272 p.  
Budapest: Medition Kiadó, 2006. pp. 85-106. 2. kötet.
22. Csanádi Z, Fazekas T, Varró A: A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei: Non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation.  
ORVOSI HETILAP 2003; 144:1279-1289.

## VIII. További, a dolgozat témájához nem kapcsolódó, teljes terjedelmű saját közlemények

1. Uri K, Fagyas M, Manyine Siket I, Kertesz A, Csanadi Z, Sandorfi G, Clemens M, Fedor R, Papp Z, Edes I, Toth A, Lizanecz E: New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure.  
PLOS ONE 2014; 9:p. e87845.
2. Czuriga D, Barta J, Rácz I, Édes I, Gyóry F, Czuriga I, Csanádi Z: ST-segment elevation followed by progressive widening of the QRS complex.  
JAMA INTERNAL MEDICINE 2013; 173:490.
3. Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z: Electrical Storm in the Brain and in the Heart: Epilepsy and Brugada Syndrome.  
MAYO CLINIC PROCEEDINGS 2013; 88:1167-1173.
4. Csanádi Z, Fazekas T, Földesi Cs, Gellér L, Rostás L, Sággy L, Szili-Török T, Tomcsányi J: Supraventricularis tachycardiák.  
In: Magyar Kardiológusok Társasága Szakmai Kollégiuma által kijelölt szerzőcsoport (szerk.)  
Klinikai irányelvek kézikönyve: Kardiológiai Útmutató (évenként megújított és CD-melléklettel minden évben kiadott szívgyógyászati irányelvgyűjtemény).  
Budakeszi: Medition Kiadó, 2012. pp. 89-116.
5. Tint D, Kun Cs, Beke I, Csanadi Z: Adenosine-Dependent Concealed Accessory Pathway  
PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY 2012; 35:e81-e83.
6. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése  
ORVOSKÉPZÉS 2011; 86:209-211.

7. Csanádi Z: A tromboembólia-profilaxis új alternatívája pitvarfibrillációban: Dabigatran etexilate.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:241-246.
8. Borbola J, Csanádi Z, Pump Á, Székely Á: A szív-elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katéteres ablatio. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.)  
Útmutató: Klinikai Irányelvek Kézikönyve.  
Budapest: Medition Kiadó, 2010. p. 8.
9. Clemens M, Nagy-Baló E, Herczku Cs, Karányi Zs, Édes I, Csanádi Z:  
Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy : does the obesity paradox exist?  
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2010; 2:17-21.
10. Clemens M, Csanádi Z : Atrial fibrillation following slow pathway modification?  
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2010; 2:184-185.
11. Csanádi Z, Fazekas T, Földesi Cs, Gellér L, Rostás L, Sággy L, Somló M, Szili-Török T, Tomcsányi J:Supraventricularis tachycardiák általános jellemzése.  
In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.)  
Kardiológiai Útmutató: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. I.  
Budapest: Medition Kiadó, 2010. p. -.
12. Csanádi Z, Szili-Török T: Ritmuszavarok transzkatéteres ablációs kezelése  
In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek.  
802 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 477-491.
13. Csanádi Z: A szív elektrofiziológiai vizsgálata.In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 75-84.

14. Csanádi Z: Aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia (diszplázia).In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 370-378.
15. Csanády M, Hőgye M, Édes I, Czuriga I, Csanádi Z: Kardiomiopátiák  
In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.)Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 359-378.
16. Tóth Zs, Clemens M, Nagy-Baló E, Édes I, Csanádi Z: Biventricularis ICD-implantáció perzisztáló bal oldali vena cava superior mellett.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2009; 39:46-47.
17. Csanádi Z: Az intracardialis mapping jelentősége az aritmológiai diagnosztikában és terápiában.  
ORVOSKÉPZÉS 2009; 84:93-96.
18. Csanádi Z: Az intracardialis klinikai szív-elektrofiziológiai vizsgálat módszerei.  
In: Fazekas T, Merkely B, Papp JGy, Tenczer J (szerk.). Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. 1120 p.  
Budapest: Akadémiai Kiadó, 2009. pp. 211-226.
19. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése: Mechanisms and catheter ablation of supraventricular tachycardias  
ORVOSKÉPZÉS 2008; 83:189-191.
20. Lemke B, Lawo T, Zarse M, Lubinski A, Kreutzer U, Mueller J, Schuchert A, Mitzenheim S, Danilovic D, Deneke T, Csanadi Z, The TULIP Study Group:Patient-tailored implantable cardioverter defibrillator testing using the upper limit of vulnerability: the TULIP protocol  
EUROPACE 2008; 10:907-913.

21. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák: mechanizmus, diagnózis, terápia.  
In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (szerk.) Kardiológia. 477 p.  
Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 331-347.
22. Csanádi Z: Kamrai ritmuszavarok diagnosztikája és terápiája: implantálható cardioverter defibrillátor kezelés. In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (szerk.) Kardiológia. 477 p.  
Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 349-365.
23. Makai A, Csillik A, Csanadi Z, Saghy L, Forster T, Rudas L: Orthostaticus tachycardia szokatlan esete: Unusual case of orthostatic tachycardia.  
ORVOSI HETILAP 2007; 148:77-80.
24. Csanadi Z, Hegedus Z, Csanady M: Images in cardiology: Twiddler's syndrome in a patient with an implantable-cardioverter defibrillator.  
HEART 2006; 92:826.
25. Dobran IJ, Csanadi Z: Unexpected consequences of right atrium isthmus ablation in a patient after surgical closure of an atrial septal defect.  
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY 2006; 17:216-218.
26. Sepp R, Csanády M, Napolitano C, Pálincás A, Anastasakis A, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T: Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2006; 36:11-16.
27. Starek Z, Zaoral L, Leinveber P, Haman L, Csanadi Z, Herman D: Can we cure atrial flutter with radiofrequency ablation in an hour?  
VNITRNÍ LÉKARSTVÍ 2006; 52:132-136.
28. Csanadi Z, Foldesi C: Multiple reentrant tachycardias in a patient with WPW syndrome.

PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2005; 28:429-431.

29. Makai A, Tahin T, Simor T, Csanadi Z, Rudas L: Posturalis tachycardia szindróma. ORVOSI HETILAP 2005; 146:515-520.
30. Bódi N, Csanádi Z, Csanády M, Hegedűs Z, Rudas L, Zöllei É: „Twiddler's-szindróma” implantábilis cardioverter defibrillátor-beültetés után. CARDIOLOGIA HUNGARICA 2004; 34:201-204.
31. Borbola J, Csanádi Z, Pump Á, Székely Á: A szív elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katétertes ablatio. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.) Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Budapest: Medition Kiadó, 2004. pp. 61-68.  
1., Kardiológia
32. Fazekas T, Csanádi Z: Pitvarlebegés (pitvarlibegés flutter) In: Fazekas Tamás , Csanádi Zoltán :A szívritmuszavarok kezelése: klinikai bizonyítékok. 358 p.  
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 44-59.
33. Fazekas T, Csanádi Z: A pitvarlebegés kórtana és klinikuma ORVOSI HETILAP 2004; 145:155-165.
34. Fazekas T, Csanádi Z: A szívritmuszavarok kezelése: klinikai bizonyítékok Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. 358 p.
35. Sepp R, Csanády M, Napolitano C, Ságghy L, Pap R, Csanádi Z, Priori S G, Schwartz P J, Forster T: Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betekben  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2004; 34:184-188.

36. Fazekas T, Csanádi Z, Varró A: A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése: Drug therapy of atrial fibrillation.  
ORVOSI HETILAP 2003; 144:1199-1206.
37. Fazekas T, Csanádi Z, Varró A: A pitvarfibrilláció patogenezise és klinikai jelentősége: Pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation  
ORVOSI HETILAP 2003; 144:155-163.
38. Török Zs, Csanádi Z, Sághy L, Csanády M: Idiopathiás bal kamrai tachycardia kezelése rádiófrekvenciás ablációval.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2002; 32:233-237.
39. Csanádi Z, Makai A, Rudas L, Csanády M: Intravénás esmolol és adenosine hatékonysága paroxysmalis supraventricularis tachycardiák acut ellátásában.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2000; 29:(Suppl. 3.):12.
40. Csanádi Z, Török T, Földesi Cs, Csanády M: Differential diagnosis of paroxysmal supraventricular tachycardias by administration of adenosine during sinus rhythm.  
PROGRESS IN BIOMEDICAL RESEARCH 1999; 3:353-355.
41. Csanádi Z: A klinikai tachyarrhythmiai rádiófrekvenciás ablációs kezelése  
In: Fazekas T, Papp JGy, Tenczer J (szerk.)  
Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. 674 p.  
Budapest: Akadémiai Kiadó, 1999. pp. 546-583.
42. Csanádi Z: Járolékos kötegek rádiófrekvenciális ablációs kezelése.  
In: Polgár P, Tenczer J, Merkely B (szerk.) Ritmuszavarok. 390 p.  
Ritmosos Szívért Alapítvány, 1998. pp. 209-219.
43. Csanádi Z: A pitvarfibrilláció antiaritmias kezelésének hazai gyakorlata belgyógyászok és kardiológusok körében végzett felmérés alapján.

CARDIOLOGIA HUNGARICA 1998; 27:106-112.

44. Csanadi Z, Jones DL, Wood GK, Klein GJ: Comparison of single-biphasic versus sequential-biphasic shocks on defibrillation threshold in pigs.  
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY –PACE 1997; 20:1606-1612.
45. Csanádi Z: Pitvar-kamrai csomó reentry tachycardiák kezelése a „lassú pálya” rádiófrekvenciás ablációjával.  
CARDIOLOGIA HUNGARICA 1997; 5:23-32.
46. Csanadi Z: Complex arrhythmia substrate in supraventricular tachycardia: Implications for radiofrequency ablation  
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY –PACE 1996; 19:496-497.
47. Csanádi Z: Pitvar-kamrai járulékos kötegek kezelése radiofrekvenciás ablációval  
ORVOSI HETILAP 1996; 137:2621-2628.
48. Csanadi Z, Yee R, Thakur RK, Klein GJ: Significance of cycle length alternation during orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia.  
AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 1995; 75:626-627.
49. Csanadi Z, Klein GJ, Yee R, Thakur RK, Li H: Effect of dual atrioventricular node pathways on atrioventricular reentrant tachycardia.  
CIRCULATION 1995; 91:2614-2618.
50. Szász K, Horváth L, Csanádi Z: Jobb kamrai infarctusos betegek haemodynamikai paramétereinek elemzése a rehabilitáció időszakában  
ORVOSI HETILAP 1993; 134:569-572.
51. Csanádi Z, Szász K, Somfay A, Horváth L: Angina pectoris, provokable by exercise, and silent myocardial ischemia in the light of results of coronary angiography:

Terheléssel provokálható angina pectoris és „néma” myocardium ischaemia a coronarographia eredményének tükrében

ORVOSI HETILAP 1991; 132:1239-1243.

52. Csanádi Z, Szász K, Somfay A, Horváth L: Septal Q wave responses to exertion in the diagnosis of proximal stenosis of the anterior descending coronary artery: A terhelésre kialakuló septalis Q hullám változások jelentősége a ramus descendens anterior proximalis stenosisának felismerésében.

ORVOSI HETILAP 1990; 131:1357-1361.

53. Szász K, Csanádi Z, Somfay A, Horváth L, Eller J: The normal right-side electrocardiogram: A normális jobb mellkasi elektrokardiogram.

ORVOSI HETILAP 1990; 131:291-294.

54. Mester J, Kósa I, Csanádi Z, Szász K, Csernay L: Kardiális paraméterek változása az infarktus lezajlása után 5 évvel

CARDIOLOGIA HUNGARICA 1989; 18:155-162.

## IX. Scientometria

|                                                                 |                          |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Összes in extenso folyóiratcikk száma                           | 57 (28 angol, 29 magyar) |
| Elsőszerzős közlemények száma                                   | 17                       |
| Utolsószerzős közlemények száma                                 | 24                       |
|                                                                 |                          |
| Könyv                                                           | 1                        |
| Könyvfejezet                                                    | 23                       |
|                                                                 |                          |
| In extenso közlemények összesített impakt faktora               | 75,6                     |
| Első- és utolsószerzős közlemények impakt faktora               | 72,0                     |
| Impakt faktor a PhD megszerzése előtt                           | 12,8                     |
| Impakt faktor a PhD megszerzése után                            | 62,8                     |
| Impakt faktor az utolsó 10 évben                                | 62,8                     |
|                                                                 |                          |
| Idézettség (összes/független)                                   | 220/151                  |
| Hirsch Index                                                    | 9                        |
|                                                                 |                          |
| Az értekezéshez felhasznált közlemények száma                   | 22 (13 angol, 9 magyar)  |
| Az értekezéshez felhasznált közlemények együttes impakt faktora | 31,685                   |
|                                                                 |                          |

## X. Referenciák

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31:2369-429.
2. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA et al.: Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD005049.
3. Moe GK, Abildskov JA: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959; 58:59-70.
4. Ad N: The Cox-Maze procedure: history, results, and predictors for failure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007; 20:65-71.
5. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J et al.: A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans (abstract) *Circulation* 1994; 90:I-335.
6. Csanadi Z, Tondo C, Della Bella P et al.: Linear radiofrequency ablation in the right atrium for paroxysmal atrial fibrillation: Initial clinical results from a prospective multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:581.
7. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B et al.: Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 12:1045-1052.
8. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al.: Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7:1132-1144.
9. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al.: Prospects of the treatment of atrial fibrillation. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. *Recenti Prog Med*. 2001; 92:508-512.

10. Knight BP, Oral H, Chugh A et al.: Effects of operator experience on the outcome and duration of pulmonary vein isolation procedures for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003; 91:673-677.
11. Reddy VY, Neuzi Pl, d'Avila A et al.: Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: What is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 2008; 5:353-360.
12. Malmborg H, Lonnerholm S, Blomstrom-Lundqvist C: Acute and clinical effects of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10:1277-1280.
13. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008; 5:1635-1642.
14. Wieczorek M, Hoeltegen R, Brueck M et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar antrum ablation using a novel multielectrode ablation catheter system: first clinical results. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010; 27:23-31.
15. Compier MG, Leong DP, Marsan NA et al.: Duty-cycled bipolar/unipolar radiofrequency ablation for symptomatic atrial fibrillation induces significant pulmonary vein narrowing at long-term follow-up. *Europace.* 2013; 15:690-696.
16. Nardi S, Argenziano L, Cappato R et al.: Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation with multielectrode phased radiofrequency duty-cycled catheters: long-term results from a large cohort of patients. *J Cardiovasc Med.* 2013; 4:879-885.

17. Wieczorek M, Hoeltgen R, Akin E et al.: Results of short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21:399-405.
18. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF et al.: Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace.* 2012; 14:818-825.
19. Scharf C, Ng GA, Wieczorek M et al.: European survey on efficacy and safety of duty-cycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2012; 14:1700-1707.
20. Andrade JG, Dubuc M, Rivard L et al.: Efficacy and safety of atrial fibrillation ablation with phased radiofrequency energy and multielectrode catheters. *Heart Rhythm.* 2012; 9:289-296.
21. Van Belle Y, Janse P, Theuns D et al.: One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10:1271-1276.
22. Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A et al.: Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace.* 2013; 15:1143-1149.
23. Wójcik M, Berkowitsch A, Zaltsberg S et al.: Cryoballoon Ablation in Young Patients With Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:558-563.

24. Rao JY, Chierchia GB, de Asmundis C et al.: Cryoballoon ablation as index procedure for paroxysmal atrial fibrillation: long-term results from a single center early experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15:194-198.
25. Chun KR, Fürnkranz A, Köster I et al.: Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23:814-819.
26. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ et al.: Long-term outcomes fter cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1707-1712.
27. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG et al.: Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1444-1451.
28. Bittner A, Mönnig G, Zellerhoff S et al.: Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1383-1390.
29. Bulava A, Haniš J, Sitek D et al.: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison betweenmultielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33:1039-1046.
30. Maagh P, Butz T, Plehn G et al.: Pulmonary vein isolation in 2012: is it necessary to perform a time consuming electrophysical mapping or should we focus on rapid and safe therapies? A retrospective analysis of different ablation tools. *Int J Med Sci*. 2013; 10:24-33.
31. Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C et al.: Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014; 113:1509-1513.

32. DeVille JB, Svinarich JT, Dan D et al.: Comparison of Resource Utilization of Pulmonary Vein Isolation: Cryoablation Versus RF Ablation With Three-Dimensional Mapping in the Value PVI Study. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26:268-272.
33. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al.: 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012; 9:632-696.
34. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al.: Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3:32-38.
35. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ et al.: Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*. 2007; 28:2231-2237.
36. Chun KR, Schmidt B, Metzner A et al.: The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*. 2009; 30:699-709.
37. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm*. 2008; 5:1635-1642.
38. Luik A, Merkel M, Hoeren D et al.: Rationale and design of the FreezeAF trial: a randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated

radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010; 159:555-560.

39. Kobza R, Hindricks G, Tanner H et al.: Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm*. 2004; 1:676-683.
40. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH et al.: Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: Impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21:1071-1078.
41. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E et al.: Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005; 112:627-635.
42. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A et al.: Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014; 39:225-232.
43. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2:349-361.
44. Kok LC, Mangrum JM, Haines DE et al.: Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13:764-767.
45. Lee G, Sparks PB, Morton JB et al.: Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22:163-168.

46. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K et al.: Complications Arising From Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Temporal Trends and Predictors. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1869-1874.
47. Csanadi Z, Nagy-Baló E, Dank S et al.: Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention. *Cardiac Electrophysiol Clinics*. 2014; 6:111-123.
48. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M et al.: Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010; 7:1761-1767.
49. Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M et al.: Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 8:681-688.
50. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al.: Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22:961-968.
51. Neumann T, Kuniss M, Conradi G et al.: MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011; 13:37-44.
52. Gaita F, Caponi D, Pianelli M et al.: Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010; 122:1667-1673.

53. Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T et al.: Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12:52-57.
54. Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T et al.: Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:1-7.
55. Verma A, Debruyne P, Nardi S et al.: Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the evaluation of reduction of asymptomatic cerebral embolism trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:835-842.
56. Wiecezorek M, Hoeltgen R, Brueck M: Does the number of simultaneously activated electrodes during phased RF multielectrode ablation of atrial fibrillation influence the incidence of silent cerebral microembolism? *Heart Rhythm*. 2013; 10:953-959.
57. Wiecezorek M, Lukat M, Hoeltgen R et al.: Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled, phased RF ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24:121-128.
58. Haines DE, Stewart MT, Dahlberg S et al.: Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:16-22.
59. Haines DE, Stewart MT, Barka ND et al.: Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:23-30.

60. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD et al.: Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: Effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121:743-749.
61. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL et al.: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: A prospective study of 100 patients. *Br J Surg.* 1994; 81:1435-1439.
62. Kilicaslan F, Verma A, Saad E et al.: Transcranial Doppler detection of microembolic signals during pulmonary vein antrum isolation: implications for titration of radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17:495-501.
63. Sauren LD, Van Belle Y, De Roy L et al.: Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: Comparison of three different ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20:1102-1107.
64. Merkely B: Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor terápia Medicina könyvkiadó, Budapest, 2007.
65. Merkely B, Csanádi Z: Pacemaker, implantálható cardioverter-defibrillátor és reszinkronizációs kezelés. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.) Kardiológiai Útmutató: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. I. Budapest: Medition Kiadó, 2010. pp. 24-29.
66. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al.: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) (a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone). *Circulation.* 2000; 101:1297–1302.

67. CASH investigators Siebels J, Cappato R, Rüppel R, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol.* 1993; 72 (suppl 16):109F–113F.
68. Cappato R: Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Am J Cardiol.* 1999; 83:68D-73D.
69. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE et al.: Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators.* *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:1090-1095.
70. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996; 335:1933-1940.
71. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-883.
72. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al.: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999; 341:1882-1890.
73. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225-237.
74. Clemens M, Csanádi Z: Az ICD-terápia indikációjának kérdései. *Cardiologia Hungarica* 2012; 42:1-3.

75. Larsen GK, Evans J, Lambert WE et al.: Shock burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1881-1886.
76. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS et al.: Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 359:1009-1017.
77. Glikson M, Lipchenca I, Viskin S et al.: Long-term outcome of patients who received implantable cardioverter defibrillators for stable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15:658-664.
78. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD et al.: EMPIRIC trial investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators. Results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:330-339.
79. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO et al.: Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: pacing fast ventricular tachycardia reduces shock therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004; 110:2591-2596.
80. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS et al.: Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:541-550.
81. Bänsch D, Castrucci M, Böcker D et al.: Ventricular tachycardias above the initially programmed tachycardia detection interval in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:557-565.

82. Spragg DD, Berger RD: How to avoid inappropriate shocks. *Heart Rhythm*. 2008; 5:762-765.
83. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al.: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation*. 2008; 117:2820-4280.
84. Roger VL, Weston MA, Redfield MM et al.: Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004; 292:344-350.
85. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al.: MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 346:1845-1853.
86. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al.: Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289:2685-2694.
87. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al.: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001; 344:873-880.
88. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al.: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350:2140-2150.

89. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al.: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:1539-1549.
90. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al.: Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006; 16:1928-1932.
91. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE et al.: Heart Failure Society of America Guideline Committee. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2012; 18:94-106.
92. Clemens M, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: what is the mechanism?  
*J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:(10) 1116-1117.
93. Herczku C, Clemens M, Edes I, Csanadi Z: Pacemaker-mediated tachycardia over the upper rate limit in a biventricular pacemaker system: what is the mechanism?  
*PACE* 2010; 33:(11) 1421-1424.
94. Bax JJ, Gorcsan J: 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1933-1943.
95. Birnie DH, Tang ASL: The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21:20-26.

96. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB et al.: Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99:657-660.
97. Achilli A, Peraldo C, Sassara M et al.: Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29(Suppl 2):S11-19.
98. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L et al.: Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004; 93:860-863.
99. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al.: Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008; 117:2608-2616.
100. Mollema SA, Bleeker GB, van der Wall EE et al.: Usefulness of QRS duration to predict response to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol.* 2007; 100:1665-1670.
101. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V et al.: Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1402-1409.
102. D'Ivernois C, Lesage J, Blanc P: Resynchronization: what if the left ventricular lead cannot reach the lateral or posterolateral wall? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:1041-1045.
103. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P et al.: Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26:162-168.

104. Haghjoo M, Bonakdar HR, Jorat MV et al.: Effect of right ventricular lead location on response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Europace* 2009; 11:365-363.
105. Herczku C, Kun C, Edes I et al.: Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2007; 9:285-288.
106. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al.: Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997; 95:2660-2667.
107. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M et al.: The REMATCH trial: rationale design and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67:723-730.
108. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM: Predicting survival in patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol*. 2003; 92:1350-1354.
109. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD: Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blocker. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23:1414-1422.
110. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al.: The Seattle Heart Failure Modell: Prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113:1424-1433.
111. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G et al.: Utility of the Seattle Heart Failure Modell in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:334-342.

112. May HT, Horne BD, Levy WC et al.: Validation of the Seattle Heart Failure Modell in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol.* 2007; 100:697-700.
113. Nutter AL, Tanawuttiwat T, Silver MA: Evaluation of 6 prognostic models to calculate mortality rates in elderly heart failure patients with a fatal heart failure admission. *Congest Heart Fail.* 2010; 16:196-201.
114. Clemens M , Gellér L , Csanádi Z et al.: Pacemaker-implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010 *Cardiologia Hungarica.* 2011; 41:156-159
115. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL et al.: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke.* 1998; 29:725-729.
116. Markus HS, Punter M: Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke.* 2005; 36:1731-1734.
117. Clemens M , Gellér L , Csanádi Z et al.: A szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon. *Cardiologia Hungarica* 2011; 41:315-318.
118. Csanádi Z: A pitvarfibrilláció tranzkatéteres ablációs kezelése. In: Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I (szerk.) *Pitvarfibrilláció: A szívizomsejttől a betegágyig.* 556 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 474-513.
119. Csanádi Z, Fazekas T, Varró A: A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei: Non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Orvosi Hetilap.* 2003; 144:1279-1289.

120. Foldesi Cs, Kardos A, Mihalcz A et al.: A paroxizmalis pitvarfibrillacio kezelesenek uj modszere: cryoballonos pulmonalis vena cirkumferencialis ablatioja. Orvosi Hetilap. 2008; 149: 1779–1784.
121. Sairaku A, Nakano Y, Oda N et al.: Learning curve for ablation of atrial fibrillation in medium-volume centers. Journal of Cardiology. 2011; 57:263-268.
122. Spragg DD, Dalal D, Cheema A et al.: Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008; 19:627-631
123. Wójcik M, Berkowitsch A, Greis H et al.: Learning curve in cryoballoon ablation of atrial fibrillation: eight-year experience. Circulation Journal. 2014; 78:1612-1618.
124. Nguyen DQ, Lichtenberg L, Schuettler K et al.: Retrospective comparison of the learning curves for PVI between Cardiofocus laser balloon and PVAC. JAFIB. 2013; October (special issue).
125. Choo WK, Farwell D, Harris S: Experience of atrial fibrillation ablation in a new cardiac centre using three-dimensional mapping and multielectrode duty-cycled radiofrequency ablation. Arch Cardiovasc Dis. 2011; 104: 396-402.
126. Malmberg H, Lönnerholm S, Blomström P et al.: Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: a randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety; the AF-COR study. Europace. 2013; 15:1567-1573.
127. Fürnkranz A, Chun KR, Nuyens D et al.: Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. Heart Rhythm. 2010; 7:184-190.

128. Deneke T, Shin DI, Balta O et al.: Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1705-1711.
129. Sauren LD, la Meir M, de Roy L et al.: Increased number of cerebral emboli during percutaneous endocardial pulmonary vein isolation versus a thoracoscopic epicardial approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:833-837.
130. Csanádi Z: Új kezelési irányvonal az orális antikoagulációban pitvarfibrilláló betegeknel: Az Európai Kardiológus Társaság 2012-es pitvarfibrilláció (update) ajánlásai. *Cardiologia Hungarica*. 2013; 43:77-79.
131. Deneke T, Schade A, Müller P et al.: Acute safety and efficacy of a novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25:339-345.
132. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J et al.: Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:327-333.
133. Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B et al.: A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart Rhythm*. 2012; 9:18-23.
134. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ et al.: Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: A prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31:1598-1605.
135. Gillis AM, Sheldon RS, Wyse G, et al.: Long-term reproducibility of ventricular tachycardia induction in patients with implantable cardioverter/defibrillators. *Circulation*. 1995; 91:2605-2613.

136. Monahan K, Hadjis, T, Hallett N, et al.: Relation of induced to spontaneous ventricular tachycardia from analysis of stored far-field implantable defibrillator electrograms. *Am J Cardiol.* 1999; 83:349-353.
137. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I et al.: Prediction of mode of death in heart failure: The Seattle Heart Failure Modell. *Circulation.* 2007; 116:392-398.
138. Bogale N, Priori S, Gitt A et al.: on behalf of the Scientific Committee, National coordinators, and the investigators. The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. *Europace.* 2011; 10:1445-1453.
139. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al.: 2010 focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal.* 2010; 31:2677–2687.
140. Mitrani RD, Biblo LA, Carlson MD et al. Multiple monomorphic ventricular tachycardia configurations predict failure of antiarrhythmic drug therapy guided by electrophysiologic study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1117-1122.
141. Waspe LE, Brodman R, Kim SG et al.: Activation mapping in patients with coronary artery disease with multiple ventricular tachycardia configurations: occurrence and therapeutic implications of widely separate apparent sites of origin. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5:1075-1086.
142. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al.: The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:789-795.
143. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al.: The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:681-689.

144. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113:671-678.
145. Lin G, Gersh BJ, Greene EL et al.: Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011; 32:184-190.
146. Rickard J, Gorodeski EZ, Baranowski B et al.: Pre-implant left ventricular dilation is an important predictor of response in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:A4.E32.
147. Chen-Tournoux A, Nandigam V, Tournoux F et al.: Severe Left Ventricular Dilation is Associated with Lack of Long-Term Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2007; 116:II\_603.
148. Merchant FM, Heist EK, McCarty D et al.: Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*. 2010; 7:639-644.
149. Morgan JM, Delgado V: Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace*. 2009; 11:v22-28.
150. Martin DT, McNitt S, Nesto RW et al.: Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail*. 2011; 4:332-338.
151. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Vasiliki VG et al.: Incremental value of renal function in risk prediction with the Seattle Heart Failure Modell. *Am Heart J*. 2009; 157:299-305.

## **XI. Köszönetnyilvánítás**

A klinikai szívelektrofiziológia alapjait a Nyugat-Ontarioi Egyetem Kardiológiai Intézetében (London, Ontario, Kanada), az Aritmia Osztály akkori vezetőjének George Klein professzornak az irányításával sajátítottam el, Őt tekintem “atyamesteremnek” a klinikai szívelektrofiziológiában, ami az elmúlt több mint 20 évben orvosi tevékenységem meghatározó része volt, és a jelen dolgozatnak is témája.

Kanadai tanulmányaim befejeztével a Szegedi Egyetem II. sz. Belklinika és Kardiológiai Központban hozhattam létre a klinikai szívelektrofiziológiát a klinika akkori Igazgatójának, Csanády Miklós professzor úrnak a hatékony támogatásával és önzetlen segítségével.

Munkámat 2004 őszétől a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetében folytattam, ahol a teljes körű aritmológia és szívelektrofiziológia megteremtésében Édes István professzor úr, az Intézet igazgatója nyújtott folyamatos támogatást és hathatós segítséget. A jelen munka alapját képező valamennyi klinikai vizsgálatot a debreceni klinikán végeztük.

A mindennapi munkában és a jelen dolgozatot megalapozó klinikai kutatásban egyaránt nélkülözhetetlen segítséget kaptam Debrecenben dolgozó tanítványaimtól, korábbi és jelenlegi PhD hallgatóimtól, munkatársaimtól. Közülük külön szeretném kiemelni Dr. Nagy-Baló Edina PhD, kardiológus rezidens munkáját, aki a dolgozat alapját képező valamennyi kutatásban részt vett. Ugyancsak jelentős segítséget kaptam Dr. Kiss Alexandra PhD, kardiológus rezidenstől, Dr. Clemens Marcell PhD, kardiológus szakorvostól, Dr. Kun Csaba, Dr. Herczku Csaba, Dr. Sándorfi Gábor, Dr. Tóth Zsuzsa, Dr. Andrei Leny, Dr. Nagy László és Dr. Bene Orsolya kardiológus szakorvosoktól, valamint Dr. Diana Tint és Dr. Mihran Martirosyan klinikai szívelektrofiziológus fellow-tól.

A pitvarfibrilláció és a bal pitvari ablációk cerebrális következményeivel kapcsolatos vizsgálatainkhoz fontos indíttatást jelentettek a Csiba László professzor úrral, a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának Igazgatójával folytatott beszélgetések, aki tanácsaival segítette az agyi mikroembolizációval kapcsolatos kutatásainkat. Dr. Kovács Réka PhD, a Neurológiai Klinika munkatársa nélkülözhetetlen segítséget nyújtott a transcranialis Doppler használatának elsajátításához, az első vizsgálatok elvégzéséhez.

Végül köszönöm családomnak a szeretetet és a folyamatos támogatást, amelyre mindig számíthattam munkám során és az élet minden területén.